

ELISA CHICARELI PINHAT

**ESTUDO COMPARATIVO DE CREMES ESTROGÊNICOS EM
PACIENTES COM PROLAPSO GENITAL.**

CURITIBA

2017

ELISA CHICARELI PINHAT

**ESTUDO COMPARATIVO DE CREMES ESTROGÊNICOS EM
PACIENTES COM PROLAPSO GENITAL.**

Dissertação apresentada ao Programa Pós-Graduação em Tocoginecologia, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Tocoginecologia.

Orientador: Newton Sérgio de Carvalho

CURITIBA

2017

FICHA CATALOGRÁFICA

Pinhat, Elisa Chicareli

Estudo Comparativo De Cremes Estrogênicos Em Pacientes Com Prolapso Genital – Curitiba, 2017.

Nº de páginas: 67

Área de concentração: Saúde da Mulher.

Orientador: Prof. Dr. Newton Sérgio de Carvalho

Tese (MESTRADO) – Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia.

1. Atrofia vaginal; 2. Estrogênio vaginal; 3. Espessamento endometrial



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
Setor CIÊNCIAS DA SAÚDE
Programa de Pós-Graduação TOCOGINECOLOGIA

ATA Nº

ATA DE SESSÃO PÚBLICA DE DEFESA DE MESTRADO PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM TOCOGINECOLOGIA

No dia dez de Março de dois mil e dezessete às 08:30 horas, na sala Auditório do Departamento de Tocoginecologia, Rua General Carneiro, 181, Alto da Glória, Curitiba, Paraná, foram instalados os trabalhos de arguição da mestranda **ELISA CHICARELI PINHAT** para a Defesa Pública de sua dissertação intitulada **ESTUDO COMPARATIVO CEGADO SEMI-RANDOMIZADO DE CREMES ESTROGÊNICOS EM PACIENTES DE PROLAPSO GENITAL**. A Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em TOCOGINECOLOGIA da Universidade Federal do Paraná, foi constituída pelos seguintes Membros: **NEWTON SERGIO DE CARVALHO (UFPR)**, **CESAR EDUARDO FERNANDES (FMABC)**, **JAIME KULAK JUNIOR (UFPR)**. Dando início à sessão, a presidência passou a palavra a discente, para que a mesma expusesse seu trabalho aos presentes. Em seguida, a presidência passou a palavra a cada um dos Examinadores, para suas respectivas arguições. A aluna respondeu a cada um dos arguidores. A presidência retomou a palavra para suas considerações finais e, depois, solicitou que os presentes e a mestranda deixassem a sala. A Banca Examinadora, então, reuniu-se sigilosamente e, após a discussão de suas avaliações, decidiu-se pela APROVAÇÃO da aluna. A mestranda foi convidada a ingressar novamente na sala, bem como os demais assistentes, após o que a presidência fez a leitura do Parecer da Banca Examinadora. Nada mais havendo a tratar a presidência deu por encerrada a sessão, da qual eu, **NEWTON SERGIO DE CARVALHO**, lavrei a presente ata, que vai assinada por mim e pelos membros da Comissão Examinadora.

CURITIBA, 10 de Março de 2017.


NEWTON SERGIO DE CARVALHO

Presidente da Banca Examinadora (UFPR)


CESAR EDUARDO FERNANDES

Avaliador Externo (FMABC)


JAIME KULAK JUNIOR

Avaliador Interno (UFPR)




MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
Setor CIÊNCIAS DA SAÚDE
Programa de Pós Graduação em TOCOGINECOLOGIA
Código CAPES: 40001016084P2

TERMO DE APROVAÇÃO

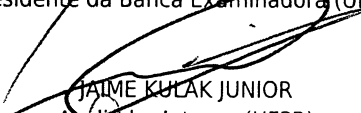
Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em TOCOGINECOLOGIA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **ELISA CHICARELI PINHAT**, intitulada: "**ESTUDO COMPARATIVO CEGADO SEMI-RANDOMIZADO DE CREMES ESTROGÊNICOS EM PACIENTES DE PROLAPSO GENITAL**", após terem inquirido a aluna e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua

APPROVAÇÃO.

CURITIBA, 10 de Março de 2017.



NEWTON SÉRGIO DE CARVALHO
Presidente da Banca Examinadora (UFPR)



JAIME KULAK JUNIOR
Avaliador Interno (UFPR)



CESAR EDUARDO FERNANDES
Avaliador Externo (FMABC)

Dedico:

Ao meu esposo, Daniel, e a minha mãe Silvia, pelo tempo que deixamos de estar juntos...

AGRADECIMENTOS

Agradeço

Ao Prof. Dr. Newton Sérgio de Carvalho pelo exemplo de profissional, sendo a mola propulsora e questionadora no desejo de sempre melhorar e me superar.

A minha equipe de trabalho, pois com sua organização tornou meu desafio de lidar com o tempo possível.

Ao Ministério da Educação através da Fundação Capes que me disponibilizou uma bolsa de estudos para a realização deste projeto, viabilizando dedicação total às atividades necessárias.

As pacientes que humildemente aceitaram participar dispondo de tempo e boa vontade na contribuição da busca do conhecimento.

Aos funcionários do Hospital de Clínicas, que viabilizaram e me incentivaram durante todo o percurso da pesquisa, a eles todos os créditos.

Aos meus colegas de pós-graduação que tornaram um período de longa dedicação em algo divertido.

“A leitura após certa idade distrai excessivamente o espírito humano das suas reflexões criadoras. Todo o homem que lê demais e usa o cérebro de menos adquire a preguiça de pensar.”

Albert Einstein.

SUMÁRIO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES	IX
RESUMO.....	XI
ABSTRACT.....	XII
1 INTRODUÇÃO	14
1.1 OBJETIVOS	14
2 REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1 A MENOPAUSA E A ATROFIA GENITAL.....	17
2.2 O PAPEL DOS ESTROGÊNIOS	20
2.3 A ESCOLHA DO TRATAMENTO	22
3 MATERIAL E MÉTODO	28
3.1 COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP	28
3.2 POPULAÇÃO AMOSTRAL	28
3.3 PROCEDIMENTOS OPERACIONAIS.....	29
3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	34
4 RESULTADOS.....	36
5 DISCUSSÃO	47
6 CONCLUSÕES	53
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	54
APÊNDICE 1 - PROTOCOLO DE REGISTRO DE DADOS CLÍNICOS	60
APÊNDICE 2 - PROTOCOLO DE REGISTRO DE DADOS ANATOMOPATOLÓGICOS	62
ANEXO 1 - PARECER CONSUBSTANCIADO CEP	64
ANEXO 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	67

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 – APLICADOR PADRÃO COM CAPACIDADE MÁXIMA DE 1 GRAMA.	29
FIGURA 2 – ESQUEMATIZAÇÃO DAS EMBALAGENS PADRÃO CONFECCIONADAS POR MEMBRO CEGO CONTENDO OS CREMES QUE FORAM DISTRIBUÍDOS AS PACIENTES ALEATORIAMENTE.....	30
FIGURA 3 - IMAGEM ULTRASSONOGRAFICA ILUSTRATIVA DO CORTE ONDE FOI REALIZADA MEDIDA DE ESPESSURA ENDOMETRIAL (A – ATRÓFICO E B – ESPESSADO)	31
FIGURA 4 - IMAGENS DE CITOLOGIA HORMONAL VAGINAL REPRESENTANDO ATROFIA GENITAL (A) E TROFISMO ADEQUADO (B).	32
FIGURA 5 – DESENHO DA PESQUISA	33
TABELA 1 - PERFIL DAS PACIENTES INCLUÍDAS NOS 4 GRUPOS	36
TABELA 2 - DADOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DEMONSTRANDO UNIFORMIDADE DA AMOSTRA NA SELEÇÃO INICIAL.....	37
GRÁFICO 1 - PERFIL DE DISTRIBUIÇÃO DOS PROLAPSOS NA AMOSTRA TOTAL	38
TABELA 3 - EXAME FÍSICO COMPARATIVO PRÉ E PÓS TRATAMENTO, NOS 4 GRUPOS ANALISADOS.....	38
GRÁFICO 2 - PORCENTAGEM DE PACIENTES QUE APRESENTARAM MELHORA DE PARÂMETROS CLÍNICOS ENTRE OS TEMPOS NOS QUATRO GRUPOS PÓS TRATAMENTO.	39
TABELA 4 - DADOS CLÍNICOS, DA CITOLOGIA HORMONAL E DA ESPESSURA ENDOMETRIAL PRÉ E PÓS TRATAMENTO DO GRUPO ESTROGÊNIO CONJUGADOS.....	40
TABELA 5 - DADOS CLÍNICOS, DA CITOLOGIA HORMONAL E DA ESPESSURA ENDOMETRIAL PRÉ E PÓS TRATAMENTO DO GRUPO PROMESTRIENO	40
TABELA 6 - DADOS CLÍNICOS, DA CITOLOGIA HORMONAL E DA ESPESSURA ENDOMETRIAL PRÉ E PÓS TRATAMENTO DO GRUPO ESTRIOL	41
TABELA 7 - DADOS CLÍNICOS, DA CITOLOGIA HORMONAL E DA ESPESSURA ENDOMETRIAL PRÉ E PÓS TRATAMENTO DO GRUPO HIDRATANTE VAGINAL NÃO HORMONAL	42
TABELA 8 - RESULTADOS DE ANATOMOPATOLÓGICO DE ENDOMÉTRIO PÓS TRATAMENTO POR GRUPO, DEMONSTRADO A DIFERENÇA ESTATÍSTICA ENTRE OS RESULTADOS ALTERADOS.	42
TABELA 9 - DIFERENÇAS DE LAUDO ANATOMOPATOLÓGICOS ALTERADOS GRUPO A GRUPO	43

TABELA 10 - MEDIDAS ENDOMETRIAIS ECOGRÁFICAS ANTES E DEPOIS DO USO DO CREME NOS GRUPOS EM QUE O LAUDO ANATOMOPATOLÓGICO FOI DIFERENTE DE ATROFIA.	44
TABELA 11 - CORRESPONDÊNCIA ENTRE ANATOMOPATOLÓGICO DO ENDOMÉTRIO E A ESPESSURA DO ENDOMÉTRIO ULTRASSONOGRÁFICO NO T2	45

RESUMO

Estudo Comparativo De Cremes Estrogênicos Em Pacientes Com Prolapso Genital.

Objetivo: Avaliar os efeitos de três diferentes tipos de cremes vaginais estrogênicos em comparação ao placebo, em relação as mudanças das queixas climatéricas sistêmicas e urogenitais, e seus efeitos na citologia hormonal vaginal, além do impacto e segurança endometrial. **Material e Método:** 69 pacientes foram selecionadas e randomizadas em 4 grupos para uso de 1g/dia de: promestrieno, estriol, estrogênio conjugado e hidratante vaginal não hormonal, como grupo controle. Tiveram citologia hormonal coletada antes e após o uso dos cremes, bem como avaliação endometrial ultrassonográfica e de queixas urogenitais e sistêmicas. **Resultados:** todos os cremes proporcionaram melhora de queixas, seja local ou sistêmica, porém o creme que demonstrou melhora das queixas locais, sistêmicas e correspondência na citologia hormonal, sem espessar endométrio foi o promestrieno; **Conclusão:** todos os cremes proporcionaram melhora das queixas urogenitais. Apesar de haverem bons indícios da segurança endometrial dos cremes vaginais, neste estudo tivemos mais influência hormonal no endométrio do que o relatado na literatura. Neste sentido, entre os cremes comparados, o promestrieno apresentou o melhor perfil de segurança endometrial e de melhora de queixas.

Descritores: atrofia vaginal; estrogênio vaginal; espessamento endometrial

ABSTRACT

Comparative Study Of Estrogen Creams In Patients With Pelvic Organ Prolapse

Objective: To assess the effects of vaginal estrogen creams on climacteric symptoms, vaginal hormonal cytology, endometrial thickness via ultrasound, and histopathological findings and to compare the results with those of the control drug.

Methods: Sixty-nine menopausal patients with pelvic organ prolapse and indication for surgery were randomized into four groups according to the use of 1 g/day of promestriene, estriol, conjugated estrogen, and non-hormonal vaginal cream. The systemic and urogenital complaints were scored, hormonal cytology was assessed, and endometrial thickness was measured via ultrasound before and after the use of the creams. In addition, a histopathological study of the endometrium using hysterectomy specimens was performed.

Results: All of the creams provided some improvement in symptoms; however, promestriene was the most effective cream in improving the parameters analyzed without significantly affecting the endometrium.

Conclusions: All of the creams provided an improvement in urogenital symptoms. Although there is evidence of the endometrial safety of vaginal creams, in this study, the hormonal effect of the creams on the endometrium was greater than that reported in the literature. Thus, of the creams compared in this study, promestriene exhibited better endometrial safety and symptom improvement profiles.

Key words: Vaginal atrophy, vaginal estrogens; endometrial thickening

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Sabe-se que no período pós-menopausa, com o decréscimo da produção ovárica de estrogênios, todos os tecidos corporais passam a manifestar sinais do hipoestrogenismo. Na mucosa vaginal, nos ligamentos pélvicos e na fáscia endopélvica este estado hipoestrogênico torna os órgãos genitais internos mais propensos ao descenso, e por isso a incidência de prolapsos genitais neste período é maior. (WEBER; LIMPENS; ROOVERS, 2015)

Igualmente, neste período, sintomas sistêmicos e urogenitais se tornam presentes, fazendo-se necessário ofertar um tratamento eficaz para a melhora das queixas e a prevenção das consequências a longo prazo que influenciam negativamente a qualidade de vida, auto estima e vida sexual destas mulheres.

O uso de estrogênio é amplamente discutido para esta população, e os cremes contendo este hormônio para o alívio mais específico dos sintomas urogenitais e eventual preparatório para procedimento cirúrgico, são boas opções terapêuticas.

Entretanto, não está bem estabelecida a melhor opção dentre as apresentações disponíveis comercialmente, que idealmente deveria oferecer perfil de melhora de queixas e de maturação vaginal, porém sem oferecer maiores riscos, principalmente associados a alterações endometriais.

Para contribuir na busca deste conhecimento, optou-se por desenvolver um trabalho, que teve por finalidade a comparação das diferentes ações estrogênicas, em somente uma forma de apresentação (creme) e uma dose (1g/dia), controlados com placebo (hidratante vaginal não hormonal) para avaliação dos benefícios nas queixas, sinais clínicos da atrofia vaginal, citologia hormonal e sua segurança endometrial, que é o objeto desta tese de mestrado.

1.1 OBJETIVOS

- 1) Definir qual droga apresenta melhor perfil clínico, citológico e menor na proliferação endometrial.

- 2) Avaliar os efeitos nos sintomas climatéricos urogenitais e sistêmicos após o uso dos cremes.
- 3) Avaliar os efeitos no índice de maturação vaginal após o uso dos cremes.
- 4) Avaliar a resposta endometrial ultrassonográfica e anatomopatológica após o uso dos cremes.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 A MENOPAUSA E A ATROFIA GENITAL

A vida média das mulheres no Império Romano (século I DC) era em torno de 25 anos de idade, dessa forma, não havia preocupação e nem informações a respeito das afecções que hoje acometem grande parte da população acima dos 40 anos.

A menopausa é um exemplo de condição que sempre existiu, porém não havia um número suficiente de mulheres vivendo esta fase, que merecessem atenção para seus problemas específicos.

Hoje, no Brasil, a vida média das mulheres encontra-se em torno de 69 anos. Isto significa que elas viverão quase 1/3 de suas vidas no período pós-menopausa e portanto, expostas às consequências do hipoestrogenismo (VIANA, 2000).

Sabe-se que após alguns anos da menopausa (em média 4 a 5 anos), os sintomas sistêmicos tendem a se amenizar, porém neste momento 40 a 50% das mulheres terão sintomas urogenitais, que atrapalharão sua vida sexual, social e autoestima, principalmente nesta fase da vida quando habitualmente se alcança a suficiência econômica e a libertação dos padrões estabelecidos pela sociedade. A exemplo, cerca de 55% destas mulheres queixam-se de ressecamento vaginal e 41% de dispareunia (VACCARO et al., 2013; WEBER; LIMPENS; ROOVERS, 2015).

O espectro de sintomas urogenitais é conhecido como atrofia vulvovaginal. Sua incidência real é incerta, devido ao fato de muitas mulheres terem vergonha de relatarem o problema, ou considerarem os sintomas como consequência normal do envelhecimento. O sub-diagnóstico ou menosprezo da queixa por parte da equipe médica, também são fatores que retardam o início do tratamento (UTIAN; SCHIFF, 1994).

Estas alterações acontecem não só pela falta de estrogênio nas células do revestimento vaginal, mas também pela redução da produção de muco cervical consequentes do processo natural de envelhecimento (VAN DER LAAK et al., 2002).

Quando associada a inflamação local a condição é chamada de vaginite atrófica, que a longo prazo leva a mudanças na anatomia, estrutura e funções do canal vaginal. Se manifesta com seu afinamento, encurtamento, empalidecimento e perda

das rugosidades da vagina (GASS; BACHMAN; GOLDSTEIN, 2013). Estas condições devem ser imediata e prontamente diagnosticadas, seja pelas queixas clínicas, pelo exame físico, pelo exame complementar ou pela união dos três. Trata-se de uma afecção que pode trazer desconforto intenso, podendo em alguns casos impossibilitar o ato sexual, pela obliteração do canal vaginal.

As principais queixas são: ressecamento vaginal, sensibilidade, prurido, dispareunia, leucorréia, disúria, sangramento, sensação de queimação, urgência miccional ou polaciúria (GREENDALE et al., 1999).

Ao exame físico os sinais mais comuns de atrofia da mucosa são: palidez, petéquias, friabilidade, ressecamento, encolhimento do canal, lisura das paredes, fissuras e ulcerações. (MAC BRIDE; RHODES; SHUSTER, 2010)

Tanto o relato de queixas através da dificuldade em se expressar o que esta sentindo, como as avaliações clínicas por não haver padronização, podem ser subjetivas e com variações de interpretação e inter-observadores. Isto atrasa o diagnóstico e instituição terapêutica, podendo trazer consequências a longo prazo, como o aparecimento dos prolapsos dos órgãos pélvicos, que serão discutidos mais adiante.

Na tentativa de uniformização do vocabulário para descrição e estudo da atrofia vaginal, escores e índices foram criados. Hoje, existem mais de sete diferentes escores criados para este fim, porém ainda não há consenso ou comprovação de eficácia para aplicação clínica generalizada (WEBER; LIMPENS; ROOVERS, 2015).

Assim sendo, em 2006 o FDA (Food and Drug Administration) desenvolveu a ferramenta chamada de “Most Bothersome Symptom – MBS” (sintoma que mais incomoda), em que a paciente é solicitada a pontuar os sintomas em “ausente”, “leve”, “moderado” ou “intenso” e então a selecionar, dentre os moderados e severos, o sintoma que mais a incomoda. Hoje é um dos escores mais utilizados, na prática clínica e em pesquisa, mas também de lá para cá, mais de 13 estudos foram publicados tentando mudar e aperfeiçoar esta estratégia (ADMINISTRATION, 2006).

Para quantificação da atrofia pelo exame físico, também há uma variada opção de escalas e escores. Uma das mais aceitas é a Vaginal Physical Examination Scale, desenvolvida por Greendale e colaboradores (GREENDALE et al., 1999), que

tentaram correlacionar a queixa clínica ao exame físico e ao índice de maturação. Esta também já passou por inúmeras adaptações até o presente momento. Os sinais significativos da atrofia são: presença de petéquias, friabilidade, afilamento do canal vaginal, aplanamento do colo e ausência de rugosidades das paredes vaginais, bem como a elevação do pH vaginal. Igualmente tentou-se definir vaginite atrófica como sendo a presença de vermelhidão nos lábios menores, rubor das paredes vaginais e presença de carúncula uretral, entretanto estes sinais apresentaram pouca correlação clínica ou citológica.

O diagnóstico complementar da atrofia vaginal pode ser feito através da histologia ou citologia, sendo a última de mais fácil acesso e menos invasiva, porém ainda assim, de difícil reprodutibilidade, pois pode não guardar correlação com sinais e sintomas. Existem várias formas citomorfométricas de aferir a intensidade da atrofia vaginal, definida pelo aumento do número de células parabasais e intermediárias, e queda no número de células superficiais. Para dirimir erros na contagem, há a tentativa de viabilizar uma avaliação computadorizada (LAAK et al., 1999).

A forma mais utilizada para representar a atrofia é o índice de maturação vaginal (Frost), que consiste na determinação da porcentagem de cada tipo celular: profundas, intermediárias e superficiais (P/I/S), constantes no esfregaço coletado do terço superior da parede vaginal. Há ainda o cálculo do valor da maturação celular (Meisels), que corresponde ao somatório do número das células profundas multiplicadas por zero, do número de células intermediárias multiplicadas por meio e do número de células superficiais multiplicadas por um ($\text{profundas} \times 0 + \text{intermediárias} \times 0,5 + \text{superficiais} \times 1$) (LEONCINI, 1987). Quanto mais estrogênio circulante, maior é a maturação celular vaginal, ou seja, maior o número de células superficiais na amostra.

Valores entre 0 e 49 indicam baixa exposição estrogênica, entre 50 e 64 moderada e entre 65 e 100, alta. A presença de menos que 5% de células superficiais e mais do que 75% de células parabasais, também equivale ao hipoestrogenismo.

Apesar de aparentemente se tratar de um cálculo mais objetivo, existem fatores externos que podem influenciar o índice, como tabagismo, IMC (Índice de Massa Corporal), pressão diastólica maior que 100mmHg, prolapso severos (devido ao espessamento e ulceração da parede vaginal pela irritação crônica de contato com

as roupas íntimas), demora na fixação da lâmina, contaminação com células endo/ecto cervicais ou endometriais e a variações intra e inter-observadores (PARISH et al., 2013).

Outras formas de aferição do grau de atrofia são: índice de cariopícnose, que é a relação entre o número de células superficiais e intermediárias ou a porcentagem das células com núcleo picnótico (redução de volume com homogeneização do núcleo e aumento da basofilia nuclear) proveniente do esfoliado vaginal das células superficiais; e o índice de eosinofilia, que é a porcentagem de eosinófilos proveniente do esfoliado vaginal das células superficiais (LEONCINE, 1987).

O pH vaginal, na ausência de infecções, sangramento, medicações ou sêmen é $\leq 4,5$ durante a vida reprodutiva e esse valor é aumentado nos períodos pré-menarca e pós menopausal (UYGUR; ERENUS; EREN, 2006). Esta acidez ocorre devido a conversão, pelos lactobacilos, do glicogênio das células superficiais em ácido láctico. Com o processo de atrofia, vem o afinamento da mucosa vaginal, a redução do número de células superficiais e dos lactobacilos e, portanto, menor conversão ocorre elevando o pH para 5 ou mais. Esta condição também propicia o desenvolvimento de infecções. Assim valores de pH menores que 5 sugerem padrão hormonal normal, entre 5 e 5,49 leve grau de atrofia, entre 5,5 e 6,49 moderada e maior que 6,5 atrofia severa.

Uma vez que não há uma forma de aferição do grau de atrofia “padrão-ouro”, o ideal é a junção de queixas, sinais clínicos e dados citomorfométricos, a fim de acelerar o diagnóstico e o tratamento, priorizando desta forma, o bem estar biopsicossocial das pacientes, prevenindo as consequência do hipoestrogenismo de longo prazo.

2.2 O PAPEL DOS ESTROGÊNIOS

Cada vez mais se tem estudado os efeitos dos estrogênios nos mais diversos tecidos corporais, em especial na pele e nas mucosas. A presença de receptores estrogênicos em células como fibroblastos, macrófagos, endotélio e células epidermais, nos leva a crer que os estrogênios atuem na fisiologia e na homeostase destes tecidos. Esta ação, associada a modulação da resposta inflamatória,

expressão de citocinas e deposição de colágeno na matriz, teria função vital na cascata de cicatrização, acelerando a reepitelização, estimulando mitoses, angiogênese, contração da ferida e regulação da proteólise (ASHCROFT; ASHWORTH, 2003; BIRD; KARAVITIS; KOVACS, 2008; COOPER et al., 2015; D et al., 2011).

Os órgãos genitais, músculos e tecido conectivo pélvicos são responsivos a estrogênio, e o nível sérico de estradiol nas mulheres no período pós menopausa cai para 73 pmol/l. O valor na pré menopausa é de 147 a 1468 pmol/l (ARCHER, 2010).

A hipoestrogenização vaginal prolongada da pós menopausa, além de estar associada ao hipotrofismo da mucosa em si como descrito anteriormente, também leva a diminuição do tônus e do trofismo muscular, do tecido conjuntivo (fibroblastos, elastina e fibras colágenas) do trato urogenital e da vascularização periuretral (LUSTOSA et al., 2002; WEBER; LIMPENS; ROOVERS, 2015).

O *turnover* do colágeno, é acelerado com o envelhecimento e potencializado pelo hipoestrogenismo. Este processo cursa com uma redução na quantidade de colágeno tipo I e na relação I/(III + V), o que leva a redução da força tênsil dos tecidos. Assim sendo, há uma queda na qualidade e quantidade das fibras colágenas nas estruturas de sustentação dos órgão pélvicos como o arco tendíneo da fáscia pélvica (ATFP), que é composto primariamente de colágeno (84%), uma quantidade pequena de músculo liso (3%) e uma quantidade intermediária de elastina (13%) (MOALLI et al., 2004).

Esta deterioração dos tecidos urogenitais aumentam os distúrbios do assoalho pélvico em mais de 50% das mulheres acima dos 50 anos, incluindo os prolapso genitais, a bexiga hiperativa, incontinência urinária de esforço e as disfunções sexuais, ficando difícil separar o papel do envelhecimento do hipoestrogenismo decorrente da pós menopausa, na gênese destas consequências (JOHNSTON; FARRELL, 2005; RAHN et al., 2015).

O número de cirurgias por prolapso aumenta diretamente proporcional ao envelhecimento, passando de 0,96 em 1000 mulheres entre 30 e 34 anos, para 5,24 em 1000 mulheres entre 60 e 64 anos, tornando o prolapso uterino a maior causa de histerectomia em pacientes menopausadas. O risco durante a vida, de necessitar de

uma cirurgia corretiva é em torno de 11% (DE LANDSHEERE et al., 2013; OLSEN et al., 1997).

No planejamento cirúrgico de correção das distopias, deve-se levar em consideração o fato de que a deficiência estrogênica, reduz a atividade fagocítica das células inflamatórias, consequentemente o risco de infecção e de feridas que não cicatrizam aumentam, podendo haver um atraso de até sete dias na reepitelização do tecido danificado (ASHCROFT; ASHWORTH, 2003; BALGOBIN et al., 2013; KRAUSE et al., 2010). Também, apesar das técnicas cirúrgicas cada vez mais inovadoras, é comum ocorrer a recorrência do prolapso, com necessidade, em mais de 17% das pacientes, de uma re-operação em um prazo de até 10 anos. (DENMAN et al., 2008).

Seria então prudente considerar, baseado nos fatos citados, que nas pacientes com prolapso genital com necessidade de correção cirúrgica, a indicação de um tratamento com estrogênio tópico no pré-operatório. Tal indicação supostamente deveria propiciar melhores resultados cirúrgicos: substrato de tecido mais denso; menor risco de erosão de telas; menores riscos de bacteriúria assintomática no 1º pós-operatório, menor chances de agravamento da incontinência urinária de esforço, menores complicações infecciosas e granulomas, além de menor índice de recorrências (FELDING et al., 1992; KARP et al., 2013; RAHN et al., 2014; VACCARO et al., 2013).

2.3 A ESCOLHA DO TRATAMENTO

A primeira linha de terapia sintomática da atrofia vaginal são os lubrificantes não hormonais de uso no intercursos sexual e o uso regular dos hidratantes vaginais de longa duração (nível A de evidência conforme a posição de 2013 da NAMS – North American Menopause Society). Isso por que se tem provado recentemente seus resultados favoráveis nas queixas e na redução do pH vaginal (BYGDEMAN; SWAHN, 1996; JOKAR et al., 2016). Seu papel na melhora do índice de maturação celular ainda é controverso, e segundo alguns autores teria um efeito similar ao placebo (VAN DER LAAK et al., 2002).

Vale ressaltar que, além dos sintomas que motivam a busca médica, é importante também considerar um tratamento que proporcione prevenção dos problemas irreversíveis do hipoestrogenismo nos tecidos de sustentação, e por isso, a terapia hormonal é bem-vinda nesta proposta. No caso de lesão estabelecida, como nos prolapsos genitais, esta terapêutica proporcionaria também melhores resultados pós operatórios de curto e longo prazo.

O tratamento hormonal é possível pela administração de baixas doses de estrogênio via vaginal ou pela terapia hormonal (TH) sistêmica. No entanto, a TH pode ser inaceitável ou contraindicada para algumas mulheres devido a eventuais riscos e também porque mais de 45% das usuárias persistem com a queixa de ressecamento vaginal após o início do tratamento. Além disso, quando estrogênios naturais são administrados por via oral, são fracamente absorvidos pelo trato gastrointestinal e ainda sofrem rápida passagem e inativação hepática em estrona e outros subprodutos menos potentes para a mucosa vaginal (TOURGEMAN et al., 1999).

Quando a aplicação do estrogênio é tópica, a concentração local é 10 vezes maior que a concentração fornecida pela administração oral, devido ao seu efeito local específico. (BALLAGH, 2005; CARDOZO et al., 1998; TOURGEMAN et al., 1999). Traz mais benefícios nas queixas vaginais, bem como dos índices de maturação celular e da flora bacteriana, do que a reposição hormonal sistêmica (BALLAGH, 2005; CARDOZO et al., 1998). Portanto, é a via preferível nas pacientes que apresentam queixas vulvovaginais isoladas.

O objetivo da terapia hormonal local seria então fornecer a menor dose possível para reversão das alterações atróficas e alívio de sintomas, enquanto se evita os efeitos sistêmicos (BARLOW; SAMSIOE; VAN GEELEN, 1997; STURDEE; PANAY, 2010). No início da reposição local, os níveis séricos até se positivam, devido a rápida absorção através da fina mucosa vaginal atrófica, chamado efeito *burst*, porém com o espessamento da mucosa vaginal, a absorção é reduzida e os níveis séricos se estabilizam dentro dos níveis normais de pós menopausa (KICOVIC et al., 1980).

Existem variadas formas de apresentação de estrogênios de uso vaginal para o tratamento local da atrofia, entre elas anéis, pessários, comprimidos, cremes e supositórios. Os cremes tem a vantagem de poderem ser aplicados diretamente na

vulva e vagina permitindo flexibilidade na dosagem e na frequência de aplicação, além de uma resposta mais rápida de melhora (BACHMANN; HOPPE; RANGANATH, 2009).

Muitos estudos já foram desenvolvidos comparando as diferentes apresentações estrogênicas, tanto na eficácia quanto nos potenciais eventos adversos, principalmente os efeitos endometriais. Os principais efeitos colaterais da terapia tópica seriam dor, sensibilidade e edema mamários, sangramento vaginal e proliferação endometrial (RAYMUNDO et al., 2004).

A preocupação, principalmente com a proliferação endometrial, se dá devido ao fato de que o endométrio, após tratamento vaginal com estrogênio apresenta concentrações até 70 vezes maiores do que a concentração sérica. Esta seria a via de absorção preferencial do hormônio. (BALLAGH, 2005; CARDOZO et al., 1998; TOURGEMAN et al., 1999). Isso, a longo prazo poderia contribuir para os quadros de hiperplasias, atipias e potencialmente o carcinoma de endométrio.

A revisão de 2009 de Al-Baghdadi e colaboradores, sobre o uso tópico de estrogênio vaginal, conclui que não houve estudos suficientes comprovando proliferação endometrial durante o uso das medicações entre 6 e 24 meses. Assim sendo, seria garantida a sua segurança endometrial e reforçada a dispensa de uso concomitante de progesterona para sua proteção. (AL-BAGHDADI; EWIES, 2009).

No entanto nas mulheres que apresentam risco elevado de câncer endometrial (por exemplo: obesas), ou aquelas em uso de altas doses de hormônio vaginal e ainda aquelas que apresentaram sangramento pós menopausa em uso da medicação, devem ser monitoradas mais rigorosamente com ultrassonografia transvaginal ou teste de progesterona ou biópsia endometrial. Nas pacientes assintomáticas os dados são insuficientes para recomendar a triagem anual (JOHNSTON; FARRELL, 2005).

Em outros estudos, parece haver sim uma ligação da resposta endometrial com a dose e o tipo de estrogênio utilizado. Recomendando-se, portanto, a prescrição da menor dose efetiva e a orientação às pacientes para não excederem a frequência recomendada de uso, apesar de algumas necessitarem do uso mais frequente para se obter resposta mais satisfatória. Além disso, ainda são poucas as evidências do

uso prolongado acima de 1 ano, devendo médicos e pacientes estarem cientes e atentos a sangramentos inesperados que necessitem de investigação pormenorizada (STURDEE; PANAY, 2010).

No mercado brasileiro existem 3 formulações de cremes estrogênicos: estrogênios conjugados, estriol e promestrieno, além dos hidratantes vaginais não hormonais.

A terapia mais prescrita para mulheres com atrofia vaginal é o creme de estrogênios conjugados, na dose de 0,5 a 2 g/dia, que se trata de um produto derivado natural composto de uma mistura de estrógenos solúveis em água. Vários estudos já demonstraram a eficácia do creme de estrogênio conjugado na redução dos sinais de vaginite atrófica e da melhora das medidas de maturação celular vaginal. Entretanto, os estrogênios conjugados podem elevar os níveis séricos de estradiol e reduzir os valores de FSH (Hormônio Folículo Estimulante) e LH (Hormônio luteinizante) após 14 dias de uso, podendo comumente causar sensibilidade mamária, náuseas e sangramento vaginal. Seus efeitos endometriais são controversos e poucos estudos descreveram a sua segurança por longos períodos de tratamento (BACHMANN; HOPPE; RANGANATH, 2009).

Na revisão de 2006 da Cochrane, que incluiu 19 estudos com um total de 4162 pacientes, reportou-se a presença de hiperestímulo endometrial em 2 estudos que usaram o estrogênio conjugado vaginal, e tal efeito não foi observado nos que utilizaram anel liberador de estradiol (SUCKLING; LETHABY; KENNEDY, 2006).

Com relação ao creme de estriol, habitualmente usado na dose de 0,5 g/dia, Haspels e colaboradores notaram considerável absorção sistêmica, entretanto, os seus efeitos têm sido mostrados como seguros para uso local na atrofia vaginal, devido sua baixa influência endometrial, que é atribuída a uma baixa afinidade (10 vezes menor que a do estradiol no citosol) ou curta ocupação dos receptores estrogênicos. Esta propriedade tornaria a medicação vaginotrópica, e pouco uterotrófica o que traria menor consequência endometrial, também, por se tratar de um estrogênio de baixa potência, este efeito sistêmico seria praticamente inócuo. (HASPELS; LUISI; KICOVIC, 1981). Ainda assim, no estudo de van Haaften e colaboradores, provou-se que os níveis plasmáticos e teciduais permaneciam

elevados por até mais de 12 horas após a aplicação (dose 0,5mg/dia) (VAN HAAFTEN et al., 1997).

O promestrieno é um análogo do estradiol, recomendado na posologia de 1 g/dia, cuja absorção através da vagina é muito baixa, não afetando as dosagens séricas dos hormônios e nem a sua atividade estrogênica (SANTOS; CLISSOLD, 2010). Além disso, sua molécula possui os grupamentos 3-propil e 17b-metil que oferecem a proteção contra a degradação pelas enzimas do citocromo P450, levando a uma baixa concentração plasmática devido a baixa penetração na membrana basal (DEL PUP et al., 2013). Assim, proporcionaria melhora de queixas locais, baixo efeito sistêmico e endometrial.

Em resumo, ainda não está muito bem estabelecido qual droga ofereceria a melhora dos parâmetros de atrofia, e garantiria a segurança endometrial, principalmente quanto a forma de apresentação, tempo de uso e em relação a dose/resposta (GASS; BACHMAN; GOLDSTEIN, 2013).

3 MATERIAL E MÉTODO

3 MATERIAL E MÉTODO

3.1 COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná em 26/11/2013, sob o parecer número 475.622.

No apêndice há o parecer consubstanciado e o modelo de termo de consentimento aprovados pelo CEP.

3.2 POPULAÇÃO AMOSTRAL

O cálculo amostral realizado foi para ANOVA uni fatorial, objetivando estimar o efeito do impacto dos 4 tratamentos. Para o cálculo da fixou-se o nível de significância de 5%, um poder de teste de 80% e um efeito size de 0,45. O Software G-Power 3.1.9.2 foi utilizado para a realização dos cálculos. No trabalho foram comparados 4 grupos, assim o tamanho da amostra calculado foi de 60 pacientes. Levando em consideração uma perda de segmento 13%, a amostra final é de 69 participantes.

As pacientes foram selecionadas dos ambulatórios de Ginecologia do Hospital de Clínica da Universidade Federal do Paraná. Todas menopausadas (definição: ausência de sangramento menstrual por um período maior ou igual há 12 meses), que consultavam com algum grau de prolapso genital com indicação cirúrgica. Este grupo foi escolhido por se tratar de uma população mais uniforme, na qual o uso de estrogênio poderia melhorar os resultados cirúrgicos, bem como a possibilidade de avaliação histológica do endométrio de uma forma ética, já que seriam submetidas a histerectomia viabilizando a avaliação da peça cirúrgica.

Os critérios de inclusão foram: mulheres menopausadas, com citologia oncológica normal (isto é, ausência de lesão neoplásica ou precursora); que apresentassem prolapso genital pela classificação de Baden-Walker (cistocele, retocele, rotura perineal, prolapso uterino até grau três) com indicação de cirurgia

corretiva; que tivessem mamografia bilateral de rastreio no último ano sem alterações suspeitas; com ultrassonografia transvaginal evidenciando espessura endometrial menor ou igual a 5 mm.

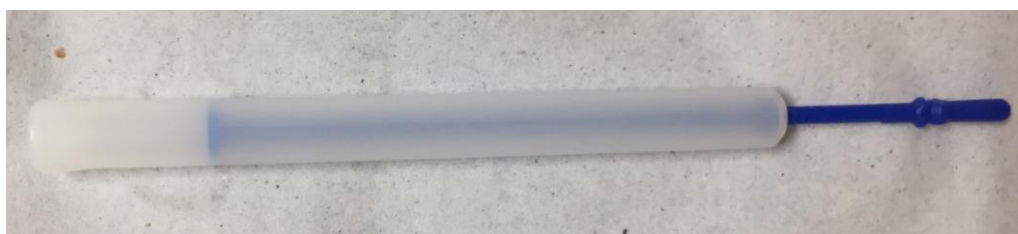
Os critérios de exclusão foram: sangramento vaginal sem causa aparente; terapia de reposição hormonal nos últimos três meses; doença hepática; renal; porfiria; histórico de trombose venosa profunda; prolapso genital grau 4 (devido ao prolapso uterino total cursar com ressecamento, queratinização e eventualmente ulcerações que podem comprometer a quantidade e qualidade da amostra citológica coletada).

3.3 PROCEDIMENTOS OPERACIONAIS

A equipe de pesquisadores foi treinada para preenchimento correto dos formulários e uniformização das coletas de informações subjetivas e do material para análise.

Os cremes foram fornecidos através de doação aos pesquisadores (amostras grátis das medicações referência, para evitar qualquer erro de miligramagem e representando a real qualidade da droga das preparações comercializadas). Foram promestrieno (grupo P), estriol (grupo E), estrogênios conjugados (grupo EC) e hidratante não hormonal (grupo HNH). A dose padrão foi fornecida através de um aplicador único com capacidade máxima de 1 grama a ser aplicado diariamente conforme treinamento realizado com as pacientes no momento da entrega da medicação. O aplicador padrão pode ser visto na figura 1.

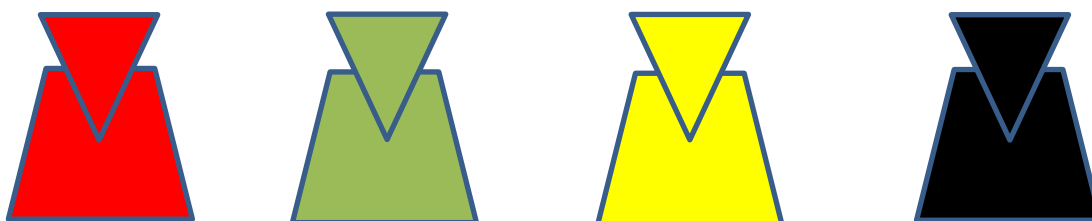
FIGURA 1 – APLICADOR PADRÃO COM CAPACIDADE MÁXIMA DE 1 GRAMA.



Todos os tubos foram envoltos com material opaco de diferentes cores que ocultassem o nome e tipo de creme, por uma enfermeira voluntária do Hospital. Este

membro foi considerado cego e manteve em sigilo a correspondência cor/produto até o final do estudo. A representação da maneira como foi utilizado estas preparações pode ser observado no esquema da figura 2.

FIGURA 2 – ESQUEMATIZAÇÃO DAS EMBALAGENS PADRÃO CONFECCIONADAS POR MEMBRO CEGO CONTENDO OS CREMES QUE FORAM DISTRIBUÍDOS AS PACIENTES ALEATORIAMENTE.



Os tubos foram entregues de maneira semirandomizada aleatória, baseada numa sequência de cores (vermelho-verde-amarela-preto), até a constituição dos grupos, baseada no registro prospectivo de cada paciente em uma base de dados única contendo a sequência de cores descrita, alocados 1:1. A sequência de cores foi definida aleatoriamente, sendo o investigador principal quem forneceu as embalagens.

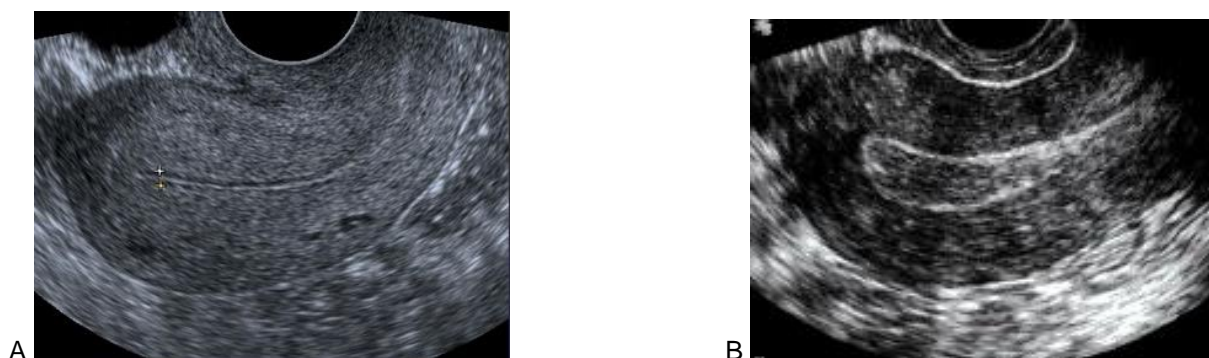
A aderência das pacientes foi avaliada pela pesagem dos tubos das medicações, no início (T1) e no fim (T2) do regime terapêutico, com o objetivo de checar que o peso foi diminuindo gradativamente conforme o tempo de uso nas duas primeiras avaliações sequenciais. Desta forma, foi assegurado que as pacientes utilizaram as medicações de acordo com o protocolo pré-estabelecido (*according to protocol - ATP*).

Durante todo o estudo, houve contato direto e pessoal entre o investigador principal e os sujeitos de pesquisa, além de telefonemas periódico confirmando as visitas e o uso das medicações, após a randomização não houve perdas de seguimento. A fidelização também foi garantida devido ao fato de as pacientes já estarem aguardando procedimentos cirúrgicos no serviço e se manterem em acompanhamento após o mesmo.

Nos quatro grupos, as pacientes foram entrevistadas em três visitas:

- 1) Visita de seleção (T1) - vínculo na pesquisa:
 - a. Solicitado às pacientes que graduassem em uma escala de 0 a 10 cada um dos 5 sintomas climatéricos (irritabilidade, insônia, sudorese, fogachos diurnos, fogachos noturnos) e dos 8 sintomas urogenitais (ardência urinária, incontinência, polaciúria, nictúria, dispareunia, prurido vaginal, ressecamento vaginal, leucorréia). Zero foi o equivalente a nenhum sintoma e 10 o equivalente a sintomas que inviabilizavam as atividades de vida diária. Cada sintoma tinha peso máximo de 10, sendo, portanto, a nota máxima dos sintomas sistêmicos o valor de 50 e dos sintomas urogenitais o valor de 80. Esta forma de graduação foi inspirada na estratégia MBS, adaptada para o estudo, porém com a graduação dada em valores numéricos e não subjetivos.
 - b. Realizada ultrassonografia para medida de endométrio, por via transvaginal no plano sagital, no local mais espesso incluindo as 2 camadas endometriais, com aparelho Medison Modelo ACCUVIXV10EX-EXP, exclusivamente por 2 ecografistas experientes neste tipo de avaliação, conforme protocolo International Endometrial Tumor Analysis (IETA) (LEONE et al., 2010). Na figura 3 pode-se conferir exemplos de medição da espessura endometrial.

FIGURA 3 - IMAGEM ULTRASSONOGRÁFICA ILUSTRATIVA DO CORTE ONDE FOI REALIZADA MEDIDA DE ESPESSURA ENDOMETRIAL (A – ATRÓFICO E B – ESPESSADO)

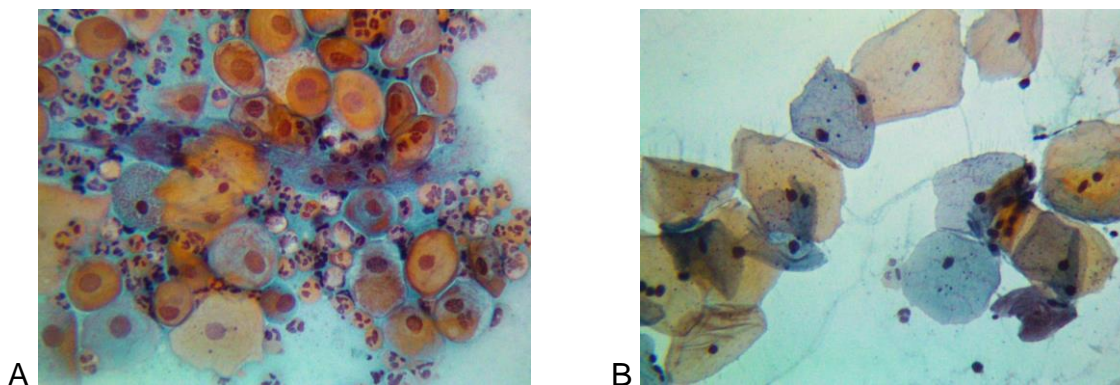


- c. Foi avaliado subjetivamente, durante exame especular, a mucosa vaginal para presença ou ausência de palidez, petéquias, friabilidade,

ressecamento e carúncula uretral. A intensidade destes sinais, pela subjetividade na avaliação, não foi objeto deste estudo.

- d. Coletado citologia pelo esfregaço dos 1/3 superiores das paredes vaginais laterais. Os esfregaços foram imediatamente fixados em álcool absoluto, devidamente identificados e encaminhados para o Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Foram corados pelo método de Shorr (Figura 4) e examinados por microscopia ótica, pelo mesmo citologista de maneira cegada, com as lâminas codificadas, utilizando ocular de 10 aumentos e objetiva de 10X para a avaliação inicial e, em seguida, à análise de 100 células com a mesma ocular e objetiva de 40X em campos escolhidos aleatoriamente. Foi realizada contagem percentual de cada tipo celular: profundas, intermediárias e superficiais (P/I/S), para avaliação do índice de maturação celular. Para viabilizar a análise estatística, transformando uma contagem percentual em um valor absoluto, calculamos o índice de Meisels (valor de maturação celular).

FIGURA 4 - IMAGENS DE CITOLOGIA HORMONAL VAGINAL REPRESENTANDO ATROFIA GENITAL (A) E TROFISMO ADEQUADO (B).



- 2) Visita de reavaliação pós tratamento (T2) - Três a cinco semanas após o início do tratamento, durante a internação para a cirurgia proposta:
 - a. Solicitado às pacientes que graduassem novamente as queixas comparativamente às primeiras notas.
 - b. Realizada ultrassonografia para medida de endométrio, com a mesma técnica e examinador anteriormente descritos.

- c. A mucosa vaginal foi avaliada comparativamente ao T1, pelo mesmo examinador, durante exame especular para presença de palidez, petéquias, friabilidade, ressecamento e carúncula uretral.
- d. Coletado citologia hormonal pela mesma técnica da primeira avaliação.

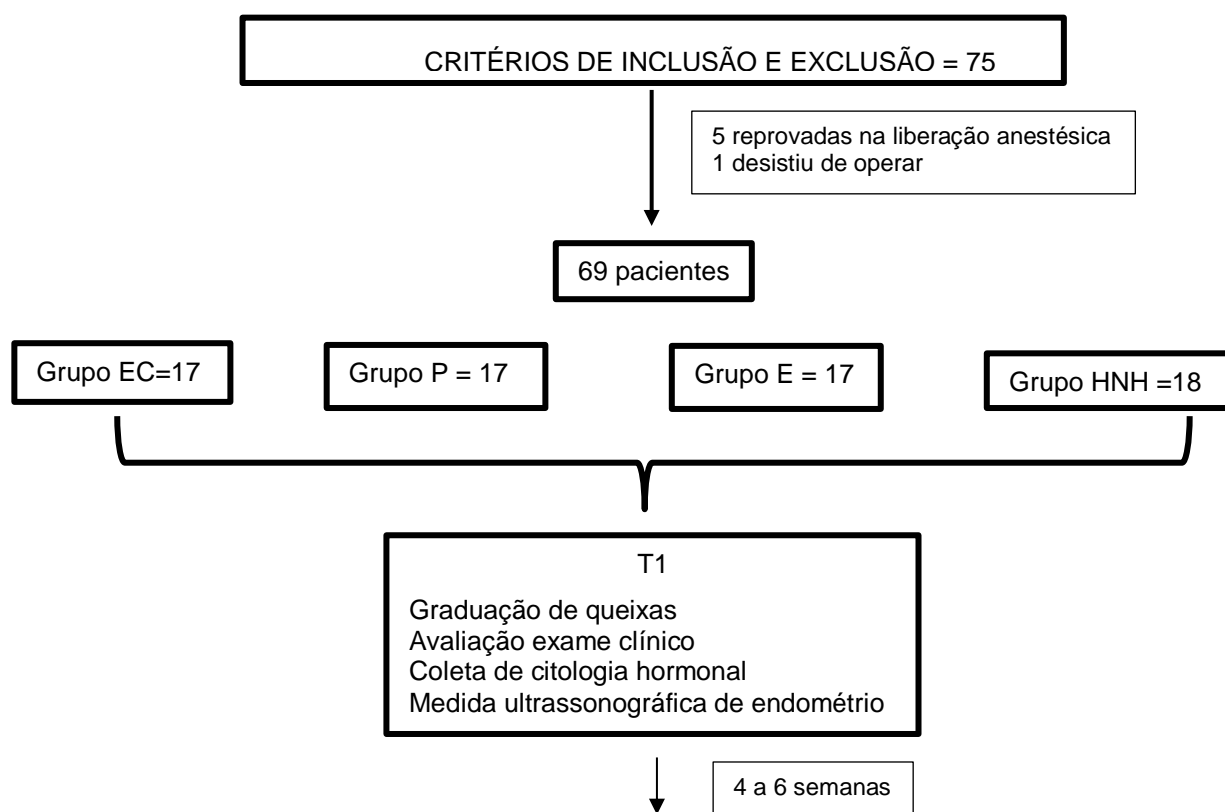
3) Visita final (pós-operatório e resultado de anatomopatológico): Quatro a oito semanas após o procedimento cirúrgico

- a. Visita para fornecimento do resultado de anatomopatológico da peça cirúrgica (histologia e espessura endometrial). A denominação de endométrio alterado foi baseada na classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 1994 (CUNHA et al., 2014).

O fluxograma da figura 5 foi criado a fim de facilitar o entendimento do desenho do estudo e suas intervenções.

Das 69 pacientes incluídas nesta pesquisa, 68 tiveram endométrios analisados, pois uma delas havia sido submetida a histerectomia subtotal em outro momento, e era portadora de prolapso do colo uterino residual, sendo então vinculada para a análise das outras variáveis.

FIGURA 5 – DELINEAMENTO DA PESQUISA



4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

A coleta de dados foi realizada de dezembro de 2013 a julho de 2016, no Ambulatório de Ginecologia do Hospital de Clínicas do Paraná, sob a orientação do Prof. Dr. Newton Sérgio de Carvalho.

Setenta e cinco mulheres foram selecionadas e destas, sessenta e nove cumpriram os requisitos do estudo. O perfil da amostra encontra-se detalhado na tabela 1.

TABELA 1 - PERFIL DAS PACIENTES INCLUÍDAS NOS 4 GRUPOS

Variáveis contínuas	Média	Desvio-Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	N
Idade	64	8,00	45	64	81	69
Idade da Menopausa	49	4,00	38	49	56	69
IMC	27,26	4,82	18,22	26,3	43,28	69
Número de Gestações	4	2,00	1	4	10	69
Número de Partos Normais	3	2,00	0	3	9	69
Nota dos Sintomas Sistêmicos (T1)	13,43	9,92	0	10	42	69
Nota dos Sintomas Locais (T1)	18,1	12,36	0	15	51	69
Índice de Maturação (T1)	53	15,00	10	54	95	69
Espessura Endom (T1)	2	1,00	1	2	5	69
Número de dias de tratamento	48,16	13,14	30	47	81	69

Os dados coletados no T1 dos quatro grupos, tanto nas variáveis categóricas quanto nas contínuas, foram uniformes e, portanto, demonstra-se correta randomização entre os grupos, conforme mostra a tabela 2.

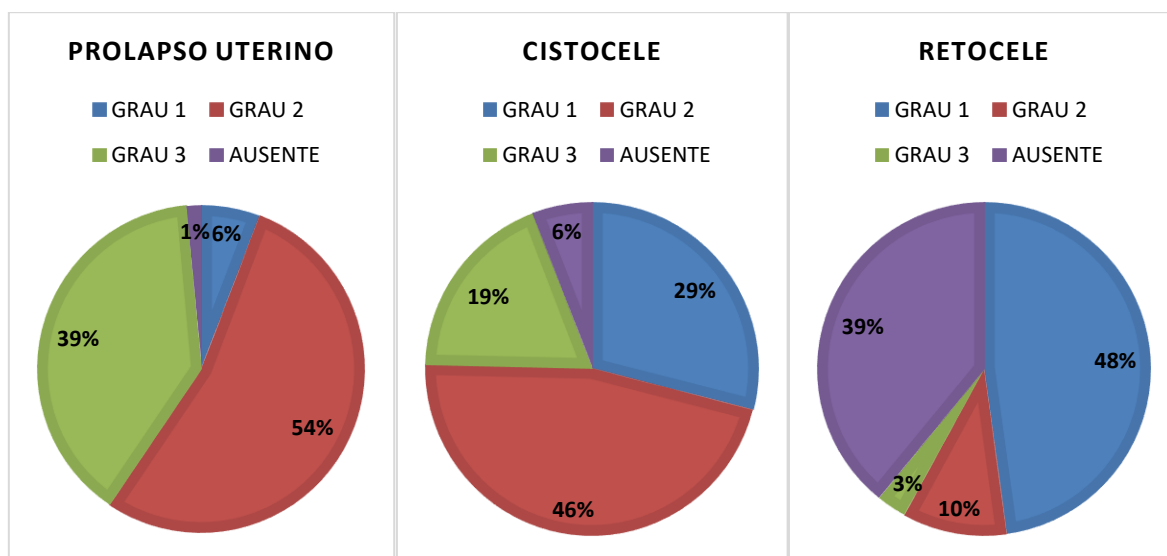
TABELA 2 - DADOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DEMONSTRANDO UNIFORMIDADE DA AMOSTRA NA SELEÇÃO INICIAL.

Variáveis	Grupo	Média	1º Q – 3º Q	Mediana	N	P-Value
Idade**	EC	62,53	[57 - 64]	4,00	17	0,120
	P	66,94	[63 - 71]	68,00	17	
	E	63,94	[59 - 72]	63,00	17	
	HNH	60,89	[57 - 66]	63,00	18	
Idade Menopausa	EC	48,65	[48 - 51]	49,00	17	0,833
	P	49,06	[45 - 53]	50,00	17	
	E	48,65	[47 - 51]	48,00	17	
	HNH	48,11	[45 - 52]	49,00	18	
IMC	EC	25,89	[22,76 – 27,70]	25,56	17	0,445
	P	28,32	[25,30 – 30,76]	27,76	17	
	E	27,51	[24,14 – 29,32]	26,30	17	
	HNH	27,31	[23,05 – 31,65]	26,62	18	
Gestações	EC	3,53	[2,00 – 4,00]	3,00	17	0,267
	P	4,71	[3,00 – 7,00]	5,00	17	
	E	4,35	[3,00 – 5,00]	4,00	17	
	HNH	4,28	[3,00 – 5,00]	4,00	18	
Número de Partos Normais	EC	2,71	[2,00 – 4,00]	2,00	17	0,232
	P	3,65	[2,00 – 5,00]	3,00	17	
	E	3,47	[2,00 – 5,00]	4,00	17	
	HNH	3,44	[3,00 – 5,00]	3,00	18	
Sintomas Sistêmicos (T1) - nota	EC	12,88	[7,00 – 18,00]	10,00	17	0,358
	P	10,82	[3,00 – 19,00]	8,00	17	
	E	14,47	[8,00 – 20,00]	11,00	17	
	HNH	15,44	[5,00 – 22,00]	18,00	18	
Sintomas Locais (T1) - nota	EC	19,65	[11,00 – 25,00]	18,00	17	0,851
	P	18,12	[10,00 – 31,00]	16,00	17	
	E	19,06	[9,00 – 29,00]	15,00	17	
	HNH	15,72	[7,00 – 25,00]	14,50	18	
Maturação (T1) – Índice de Meisels	EC	51,53	[45,00 – 60,00]	55,00	17	0,677
	P	47,53	[38,00 – 60,00]	52,50	17	
	E	54,09	[47,50 – 62,50]	53,50	17	
	HNH	57,06	[50,00 – 65,00]	55,00	18	
Endométrio T1 (mm)	EC	2,12	[1,00 – 2,00]	2,00	17	0,141
	P	2,21	[2,00 – 3,00]	2,00	17	
	E	2,41	[2,00 – 3,00]	2,00	17	
	HNH	2,84	[2,00 – 3,30]	3,00	18	
Número de dias de uso	EC	43,82	[36,00 – 50,00]	44,00	17	0,217
	P	48,06	[36,00 – 57,00]	42,00	17	
	E	47,88	[40,00 – 57,00]	47,00	17	
	HNH	52,61	[43,00 – 58,00]	54,00	18	

Teste de Kruskal-Wallis ou Teste de ANOVA** (Nível de significância de 5%)

A distribuição dos prolapsos também foi uniforme entre os grupos, portanto não devendo influenciar a análise das amostras e encontra-se demonstrada no gráfico 1.

GRÁFICO 1 - PERFIL DE DISTRIBUIÇÃO DOS PROLAPSOS NA AMOSTRA TOTAL



A nota geral fornecida no T2 referente aos sintomas sistêmicos e locais, melhorou em todos os grupos, $p < 0,001$. Também houve melhora de alguns ou todos os sinais de atrofia no exame físico, em todos os grupos, conforme demonstrado na tabela 3.

TABELA 3 - DADOS DE EXAME FÍSICO COMPARATIVO PRÉ E PÓS TRATAMENTO ANALISADOS NOS 4 GRUPOS EM CONJUNTO.

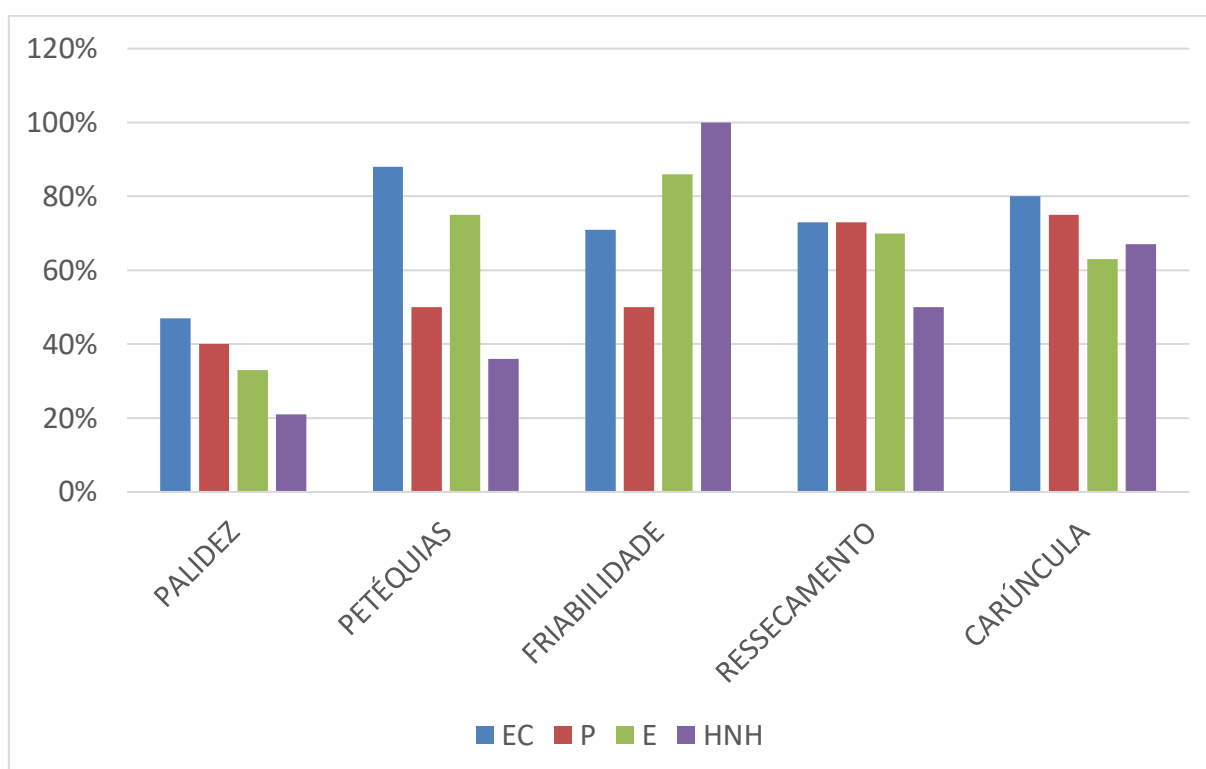
Classes		Sim		Não		P-Value*
		N	N %	N	N %	
Palidez (T2)						< 0,001
Palidez (T1)	Sim	38	100%	21	67,7%	
	Não	0	0%	10	32,3%	
Petéquias (T2)						< 0,001
Petéquias (T1)	Sim	16	84,2%	23	46%	
	Não	3	15,8%	27	54,0%	
Friabilidade (T2)						
	Sim	5	83,3%	15	23,8%	

Friabilidade (T1)	Não	1	16,7%	48	76,2%	< 0,001
Ressecamento (T2)		N	N %	N	N %	
Ressecamento (T1)	Sim	15	78,9%	29	58%	< 0,001
	Não	4	21,1%	21	42%	
Carúncula (T2)		N	N %	N	N %	
Carúncula (T1)	Sim	12	92,3%	30	53,6%	< 0,001
	Não	1	7,7%	26	46,4%	

* Teste McNemar (Nível de significância de 5%)

No gráfico 2 é possível analisar a porcentagem de melhora dos achados de exame físico por grupo, entre os tempos.

GRÁFICO 2 - PORCENTAGEM DE PACIENTES QUE APRESENTARAM MELHORA DE PARÂMETROS CLÍNICOS ENTRE OS TEMPOS NOS QUATRO GRUPOS PÓS TRATAMENTO.



Na análise grupo a grupo, as pacientes do grupo EC não apresentaram melhora significativa das queixas sistêmicas ($p=0,061$), mas sim dos sintomas locais

($p=0,002$). Entretanto não houve correlação de melhora do índice de maturação ($p=0,63$), mesmo apesar da elevação da contagem de células superficiais e profundas e também apesar da melhora dos sinais clínicos de atrofia (palidez, petéquias, ressecamento e carúncula). Pode-se conferir estes resultados na tabela 4. O espessamento endometrial foi marcante neste grupo, com $p=0,000$, e o resultado anatomopatológico apresentou 17,6% ($n=3$) dos casos de hiperplasia simples sem atipias, conforme apresentado mais adiante.

TABELA 4 - DADOS CLÍNICOS, DA CITOLOGIA HORMONAL E DA ESPESSURA ENDOMETRIAL PRÉ E PÓS TRATAMENTO DO GRUPO ESTROGÊNIO CONJUGADOS

Variáveis Contínuas	Média	1º Q – 3º Q	Mediana	N	P-Value*
Sintomas Sistêmicos (T1) - Nota	12,88	[7 - 18]	10	17,00	0,061
Sintomas Sistêmicos (T2) - Nota	8,82	[4 - 15]	7	17,00	
Sintomas Locais (T1) - Nota	19,65	[11 - 25]	18	17,00	0,002
Sintomas Locais (T2) - Nota	11,53	[5 - 19]	9	17,00	
Maturação (T1) – índice Meisels	51,53	[45 - 60]	55	17,00	0,106
Maturação (T2) – índice Meisels	58,62	[47,5 - 75]	62,5	17,00	
Medida ultrassonográfica endométrio T1	2,12	[1 - 2]	2	17,00	0,000
Medida ultrassonográfica endométrio T2	3,91	[3 - 4]	4	17,00	

*Teste Wilcoxon (Nível de significância de 5%)

Na análise grupo a grupo, o grupo P apresentou melhora dos sintomas locais ($p=0,004$) e sistêmicos ($p<0,001$), além de ter refletido tanto na melhora do exame físico (palidez, ressecamento e carúncula), quanto no aumento do índice de maturação celular ($p=0,005$). Não houve mudança da espessura endometrial significativa ($p=0,809$), conforme tabela 5. No anatomopatológico os padrões endometriais se limitaram em atrófico, atrófico cístico e proliferativo.

TABELA 5 - DADOS CLÍNICOS, DA CITOLOGIA HORMONAL E DA ESPESSURA ENDOMETRIAL PRÉ E PÓS TRATAMENTO DO GRUPO PROMESTRIENO

Variáveis Contínuas	Média	1º Q – 3º Q	Mediana	N	P-Value*
Sintomas Sistêmicos (T1) - Nota	10,82	[3 - 8]	8,00	17,00	< 0,001
Sintomas Sistêmicos (T2) - Nota	7,41	[0 - 13]	5,00	17,00	
Sintomas Locais (T1) - Nota	18,12	[10 - 31]	16,00	17,00	0,004
Sintomas Locais (T2) - Nota	12,82	[5 - 18]	12,00	17,00	

Maturação (T1) – índice Meisels	47,53	[38 - 60]	52,50	17,00	0,005
Maturação (T2) – índice Meisels	57,35	[52,5 - 65]	57,50	17,00	
Medida ultrassonográfica endométrio T1	2,21	[2 - 3]	2,00	17,00	0,809
Medida ultrassonográfica endométrio T2	2,10	[1 - 3]	2,00	17,00	

*Teste Wilcoxon (Nível de significância de 5%)

Na análise grupo a grupo, o grupo E apresentou melhora dos sintomas sistêmicos ($p=0,001$), mas não dos locais e nem das características de atrofia do exame físico (exceto pela melhora exclusiva da friabilidade), apesar do aumento da maturação ($p=0,031$), conforme tabela 6. Neste grupo houve aumento da medida da espessura endometrial com $p=0,001$, refletido também nos 29,4% dos casos de hiperplasias endometriais, e a única hiperplasia com atipias deste estudo.

TABELA 6 - DADOS CLÍNICOS, DA CITOLOGIA HORMONAL E DA ESPESSURA ENDOMETRIAL PRÉ E PÓS TRATAMENTO DO GRUPO ESTRIOL

Variáveis Contínuas	Média	1º Q – 3º Q	Mediana	N	P-Value*
Sintomas Sistêmicos (T1) - Nota	14,47	[8 - 20]	11,00	17,00	0,001
Sintomas Sistêmicos (T2) - Nota	9,88	[0 - 13]	9,00	17,00	
Sintomas Locais (T1) - Nota	19,06	[9 - 29]	15,00	17,00	0,102
Sintomas Locais (T2) - Nota	16,00	[5 - 20]	11,00	17,00	
Maturação (T1) – índice Meisels	54,09	[47,5 - 62,5]	53,50	17,00	0,024
Maturação (T2) – índice Meisels	67,06	[60 - 75]	65,00	17,00	
Medida ultrassonográfica endométrio T1	2,41	[2 - 3]	2,00	17,00	0,001
Medida ultrassonográfica endométrio T2	4,79	[3 - 6]	4,50	17,00	

*Teste Wilcoxon (Nível de significância de 5%)

Na análise grupo a grupo, o grupo HNH, apresentou alívio de sintomas sistêmicos ($p=0,004$) e locais ($p=0,006$), sem mudança do exame físico e também sem reflexo no índice de maturação ($p=0,381$) ou nos valores da espessura do endométrio, conforme demonstrado na tabela 7.

TABELA 7 - DADOS CLÍNICOS, DA CITOLOGIA HORMONAL E DA ESPESSURA ENDOMETRIAL PRÉ E PÓS TRATAMENTO DO GRUPO HIDRATANTE VAGINAL NÃO HORMONAL

Variáveis Contínuas	Média	1º Q – 3º Q	Mediana	N	P-Value
Sintomas Sistêmicos (T1) - Nota	15,44	[5 - 22]	18,00	18,00	0,004
Sintomas Sistêmicos (T2) - Nota	10,78	[3 - 16]	8,00	18,00	
Sintomas Locais (T1) - Nota	15,72	[7 - 25]	14,50	18,00	0,006
Sintomas Locais (T2) - Nota	9,89	[3 - 15]	7,50	18,00	
Maturação (T1) – índice Meisels	57,06	[50 - 65]	55,00	18,00	0,381
Maturação (T2) – índice Meisels	59,33	[55 - 70]	59,50	18,00	
Medida ultrassonográfica endométrio T1	2,84	[2 - 3,3]	3,00	18,00	0,664
Medida ultrassonográfica endométrio T2	3,15	[2 - 3]	3,00	18,00	

*Teste Wilcoxon (Nível de significância de 5%)

A relação dos resultados anatomopatológicos separada por grupos encontra-se descrita na tabela 8. Pode-se concluir que houve diferença estatística entre a distribuição de resultados entre os grupos.

TABELA 8 - RESULTADOS DE ANATOMOPATOLÓGICO DE ENDOMÉTRIO PÓS TRATAMENTO POR GRUPO, DEMONSTRADO A DIFERENÇA ESTATÍSTICA ENTRE OS RESULTADOS ALTERADOS.

Classes	EC		P		E		HNH		P-Value*
	N	N %	N	N %	N	N %	N	N %	
Atrófico	4	23,5%	9	56,3%	3	17,6%	6	37,5%	0,011
Atrofia cística	5	29,4%	6	37,5%	5	29,4%	10	62,5%	
Proliferativo	5	29,4%	1	6,3%	2	11,8%	0	0,0%	
Dissociação estromato - glandular	0	0,0%	0	0,0%	2	11,8%	0	0,0%	
Hiperplasia simples com atipia	0	0,0%	0	0,0%	1	5,9%	0	0,0%	
Hiperplasia simples sem atipia	3	17,6%	0	0,0%	4	23,5%	0	0,0%	

*Teste Não Paramétrico de Fisher (Nível de significância de 5%)

Estes laudos anatomopatológicos de endométrio foram então divididos em: **normais** (atrófico e atrofia cística) por serem considerados o padrão normal da pós menopausa, e **estimulados** (proliferativo, hiperplasia simples sem atipias e hiperplasia simples com atipias) por serem considerados aqueles que sofreram alguma influência hormonal. Os 2 casos de dissociação estromato-glandular foram excluídos desta análise por não poderem ser enquadrados em nenhuma das categorias acima descritas. Na tabela 9 podemos ver, grupo a grupo, a comparação dos achados anatomopatológicos, usando como referência a droga que apresentou melhor performance: o promestrieno. Vemos que, nos grupos EC e E, o comportamento endometrial apresentou mais padrões estimulados do que o grupo P. Já o comparativo com Grupo HNH foi similar, não apresentando mudança significativa.

TABELA 9 - DIFERENÇAS DE LAUDO ANATOMOPATOLÓGICOS ALTERADOS GRUPO A GRUPO

GRUPO		P		E		P-Value*
Variáveis Categóricas	Classes	N	N %	N	N %	
Tipo endométrio	Atrófico + atrofia cística	15	93,8%	8	53,3%	0,015
	Proliferativo + Hiperplasia com e sem atipias	1	6,3%	7	46,7%	
GRUPO		P		HNH		
Variáveis Categóricas	Classes	N	N %	N	N %	
Tipo endométrio	Atrófico + atrofia cística	15	93,8%	16	100%	0,999
	Proliferativo + Hiperplasia com e sem atipias	1	6,3%	0	0%	
GRUPO		P		EC		
Variáveis Categóricas	Classes	N	N %	N	N %	
Tipo endométrio	Atrófico + atrofia cística	15	93,8%	9	52,9%	0,017
	Proliferativo + Hiperplasia com e sem atipias	1	6,3%	8	47,1%	

*Teste de Kruskal-Wallis

Para analisar o papel da ultrassonografia na predição de endométrios estimulados/alterados, na tabela 10 foram demonstradas medidas endometriais ultrassonográficas nos tempos 1 e 2, com as correspondências anatomopatológicas dos 16 casos (23% da amostra total) em que esses resultados sugeriram que o endométrio sofreu algum estímulo hormonal, ou seja, tinham padrão diferente de atrofia.

TABELA 10 - MEDIDAS ENDOMETRIAIS ECOGRÁFICAS ANTES E DEPOIS DO USO DO CREME NOS GRUPOS EM QUE O LAUDO ANATOMOPATOLÓGICO FOI DIFERENTE DE ATROFIA.

	Medida ultrassonográfica ENDOMÉTRIO T1 (Mm)	Medida ultrassonográfica ENDOMÉTRIO T2 (Mm)	GRUPO	DELTA ENDOMÉTRIO	TIPO ENDOMÉTRIO
Caso 1	1	3	EC	2	Proliferativo
Caso 2	2	7,8	EC	5,8	Proliferativo
Caso 3	1	4,5	E	3,5	Proliferativo
Caso 4	5	5	EC	0	Proliferativo
Caso 5	1	1	P	0	Proliferativo
Caso 6	1	4	EC	3	Proliferativo
Caso 7	1	1	E	0	Proliferativo
Caso 8	3	3	EC	0	Proliferativo
Caso 9	4	12	E	8	Hiperplasia
Caso 10	2	4	EC	2	Hiperplasia
Caso 11	4	9	E	5	Hiperplasia
Caso 12	2	3	EC	1	Hiperplasia
Caso 13	3	4	EC	1	Hiperplasia
Caso 14	1,6	1	E	-0,6	Hiperplasia
Caso 15	5	5	E	0	Hiperplasia
Caso 16	2	6	E	4	Atipias

Na comparação múltipla grupo a grupo, para evitar o somatório de erros do tipo 1 foi utilizado a correção de Bonferroni (meta de p-valor de 0,0083), para medida de espessura de endométrio no T2. A análise mostra que houve espessamento significativo entre os grupos EC e o P ($p < 0,001$), bem como espessamento entre o

grupo E se comparado ao P ($p < 0,001$). Já na comparação de espessura endometrial no T2 entre o grupo P e HNH, não há diferença estatística.

Para demonstrar a significância estatística entre a medida ultrassonográfica endometrial no T2 e o equivalente resultado anatomopatológico, criou-se a tabela 11. Nela, é possível verificar que tanto a medida ultrassonográfica isolada no T2, quanto o delta endométrio (diferença entre a medida ultrassonográfica do T2 e T1) com valor positivo, apresentaram diferenças com significância estatística para o anatomopatológico de padrão não atrófico.

TABELA 11 - CORRESPONDÊNCIA ENTRE RESULTADO ANATOMOPATOLÓGICO DO ENDOMÉTRIO E A SUA MEDIDA DE ESPESSURA ULTRASSONOGRÁFICA NO T2.

Variáveis contínuas	Classificação	Média	1º - 3º Q	Mediana	P-Value
Endométrio T2	Atrófico + atrofia cística	3	[2 -3]	3	0,018
	Proliferativo + Hiperplasia com e sem atipias	5	[3 -6]	4	
Delta Endom (Endométrio T2 – endométrio T1)	Atrófico + atrofia cística	,56	0,00	0,00	0,028
	Proliferativo + Hiperplasia com e sem atipias	2,17	0,00	1,50	

*Teste Mann-Whitney (Nível de significância de 0,05%)

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Em extensa revisão da literatura, foram observados poucos estudos com proposição de comparar uma mesma forma de apresentação para tratamento da atrofia vaginal, que permitisse o cegamento, já que seria impossível garanti-lo na comparação entre um anel vaginal e um creme por exemplo. Estes estudos também fizeram comparações de dosagens e posologias diferentes, o que prejudica um resultado puro e definitivo para aplicação na prática clínica (CRANDALL, 2002).

Cabe aqui o diferencial deste projeto, que visou comparar a mesma forma de apresentação, na mesma posologia viabilizando desta forma o cegamento do pesquisador. Assim, foram escolhidas as 3 formulações existentes no mercado brasileiro e comparadas entre si e com placebo (neste caso, considerado o hidratante vaginal não hormonal), frente a seus benefícios e principalmente aos seus efeitos endometriais.

Ao avaliar os efeitos dos cremes nos sintomas locais concluiu-se que todas as apresentações melhoraram as queixas com diferença estatística entre o T1 e o T2. Os achados de atrofia no exame físico também reduziram, em todos os grupos. Ambos resultados são compatíveis com a literatura, uma vez que a reposição local de estrogênios ou hidratantes vaginais são tratamentos de escolha no alívio dos sintomas urogenitais. Já em relação aos sintomas sistêmicos há controvérsias, uma vez que a absorção das substâncias tende a ser mínima, então o tratamento das queixas sistêmicas poderia estar comprometido.

As particularidades dos quatro grupos estudados e comparados entre si serão discutidas separadamente nos próximos parágrafos.

No grupo Estrogênios Conjugados, ocorreu melhora dos sintomas locais, conforme esperado, porém surpreendentemente não houve reflexo na citologia hormonal, resultado diferente dos apresentados na maioria dos estudos, inclusive por Manonai e colaboradores e Cardozo e colaboradores (CARDOZO et al., 1998; MANONAI et al., 2001). Neste grupo também não houve melhora dos sintomas sistêmicos, apesar de os estudos mostrarem elevação do estradiol circulante e consequente redução do FSH e LH, com o uso desta medicação. Também tivemos espessamento endometrial significativo, diferentemente do mostrado por Ulrich e

colaboradores (ULRICH et al., 2010). É inconsistente, no entanto que tenha havido espessamento endometrial podendo indicar absorção sistêmica, mas que não tenha tido melhora das queixas sistêmicas. Para esta explicação, deve-se considerar que a amostra pode ter sido insuficiente para refletir a realidade, ou que realmente não haja absorção sistêmica relevante, ou ainda, que mesmo com absorção insuficiente para melhora de queixas sistêmicas, possa haver estimulação endometrial transitória.

No grupo Estriol, houve melhora das queixas climatéricas sistêmicas, podendo indicar real elevação dos níveis plasmáticos do estradiol. Apesar de não ter oferecido melhora significativa das queixas urogenitais, foi constatada a melhora do índice de maturação. Melhora esta compatível com as descrições de Brys e colaboradores, que nesse estudo, de 77 pacientes analisadas após o tratamento com estriol, uma apresentou espessamento ecográfico, e 5/14 casos do grupo tratamento apresentaram sinais de estimulação endometrial no anatomopatológico (BRYŚ et al., 2009). Em nosso estudo, também houve casos de aumento da espessura endometrial: 3/9 endométrios ultrassonográficos espessados após o tratamento, e 29,4% (5/8) dos casos de hiperplasia no anatomopatológico do endométrio. Também foi neste grupo o aparecimento do único caso de hiperplasia com atipias celulares. Desta forma, nos leva a crer que se trata de uma medicação menos segura frente as outras estudadas, mas indicando a necessidade de maiores amostras para o posicionamento final.

No grupo P, tivemos melhora das queixas locais, sistêmicas, da citologia hormonal e de alguns parâmetros de exame físico (palidez, ressecamento e carúncula). Estes resultados foram compatíveis com os apresentados na revisão extensa de Del Pup e colaboradores sobre os efeitos desta droga (DEL PUP et al., 2013). Não observamos neste estudo aumento da espessura endometrial, compatível com a propriedade de possuírem mínima absorção da medicação. Por esta razão poderia ser eleito como a medicação hormonal com melhor perfil de segurança endometrial para uso nesta população. A melhora da citologia hormonal garante que haja ação celular do estrogênio, que como descrito anteriormente, é essencial no processo de manutenção das estruturas de sustentação e no processo de cicatrização. Assim sendo, acreditamos que esta formulação também seja a mais adequada para as pacientes que serão submetidas a procedimentos cirúrgicos

corretivos de prolapso e mesmo após, para manutenção do trofismo genital e resultados cirúrgicos.

No grupo Hidratante Não Hormonal, houve melhora dos sintomas sistêmicos e locais, sem reflexo na citologia hormonal e nem nos achados de exame físico. Isto pode ter ocorrido devido ao efeito placebo, definido como um efeito psico-biológico de uma substância inerte administrada para certos efeitos (COLAGIURI et al., 2015). Esta seria exatamente a diferença entre o HNH e os cremes hormonais, uma vez que o primeiro não traria benefício celular que pudesse contribuir nas ações de homeostasia dos tecidos, nem para manutenção sustentada dos sintomas ou benéfica numa eventual abordagem cirúrgica. O resultado de melhora de queixas e indiferença do índice de maturação celular é condizente com as afirmações contidas no documento de atualização da NAMS (North American Menopause Society), publicada em 2013 (GASS; BACHMAN; GOLDSTEIN, 2013). Jokar e colaboradores (JOKAR et al., 2016) por outro lado concluíram que o hidratante não hormonal melhorava mais as queixas vaginais de ressecamento e o índice de maturação do que o estrogênio conjugado, mas esta conclusão foi diferente da encontrada na maioria dos trabalhos analisados, inclusive o desta tese.

Sobre os efeitos endometriais após o uso da terapia vaginal hormonal, inúmeros estudos com maior número de pacientes (CRANDALL, 2002; MATTSSON et al., 1989; METTLER; OLSEN, 1991) demonstraram a sua segurança, inclusive utilizando o monitoramento de imagens com doppler (MANONAI; CHITTACHAROEN; THEPPISAI, 2006). Entretanto, neste trabalho, mesmo com uso dos cremes por curto período de tempo (média de 48 dias), tivemos dezesseis casos (23,2%) em que o exame anatomopatológico constava laudo histológico diferente de atrofia, sendo sete hiperplasias simples e uma hiperplasia simples com atipias.

A medida ultrassonográfica do endométrio é ferramenta de grande valia no acompanhamento dos casos considerados de risco, e na tabela 11, pôde-se comparar a medida da espessura endometrial antes e após o tratamento dos casos com o laudo anatomopatológico com influência hormonal. Nela nota-se que apenas 4/16 casos apresentaram espessamento ultrassonográfico além no limite normal (5 mm), que justificasse uma suspeita e necessidade de investigação endometrial. É importante salientar que, apesar dos outros 12 casos terem espessado, permaneceram dentro

dos valores normais e ainda assim apresentaram resultado de anatomopatológico com endométrio estimulado. Isto deve chamar atenção do médico assistente, já que neste estudo tivemos a correspondência de elevação da espessura endometrial no T2 e a alterações histopatológica do endométrio. Pudemos ver através da tabela 12, como o grupo que tinha laudo anatomopatológico alterado, teve também aumento da espessura endometrial mais significativo do que o grupo de endométrios atroficos.

Dos 66 endométrios analisados (excluiu-se aqui a paciente que era previamente hysterectomizada e os 2 casos de dissociação estromato-glandular), cerca de um terço (32,2%) apresentaram influência hormonal no laudo anatomopatológico, sugerindo que o uso de cremes estrogênicos tópicos, podem oferecer efeito de proliferação endometrial. É importante ressaltar, no entanto, que nos quatro grupos a chance de o endométrio sofrer este efeito foi diferente: 8/17 (47%) no grupo EC; 7/17 (41%) no grupo E; 1/16 (6,25%) no grupo P; nenhum caso no grupo HNH.

Assim, quando do uso de creme estrogênico vaginal, há necessidade de monitorização endometrial dos casos em que a espessura ultrassonográfica se elevou, mesmo se a elevação não tiver ultrapassado os 5 mm aceitáveis do período pós menopausa. Diferente do que concluiu a revisão de Suckling que referiu necessidade de investigação somente nos casos de sangramento (SUCKLING; LETHABY; KENNEDY, 2006). Valores limítrofes são comumente vistos na prática clínica diária e muitas vezes são menosprezados, ainda mais quando não há relato de sangramento vaginal. Não observamos, durante o período do estudo, nenhum caso de sangramento vaginal durante o uso dos cremes.

Outra população de interesse na definição de melhor perfil de creme estrogênicos, é a do pós tratamento de câncer de mama com terapias antiestrogênicas como inibidores de aromatase e raloxifeno, frequentemente apresentam sintomas de atrofia vaginal, principalmente aquelas sexualmente ativas. Este estudo, apesar da taxa de 6,25% de resultado anatomopatológico com endométrio estimulado (1/16) no grupo Promestrieno, traz a perspectiva de que estas mulheres possam usar com segurança o creme, já que o mesmo proporciona melhora das queixas, sem agravar a situação endometrial, conforme também discutido por Ganz e colaboradores (P.A. et al., 2000). Isto nos leva a crer que a absorção da medicação seja mínima ou nula,

trazendo a segurança também de não agravar a patologia mamária. Entretanto, talvez esta seja uma questão que deve ser melhor estudada com um desenho de pesquisa voltado a este fim. De qualquer forma o endométrio estimulado encontrado neste grupo não teve representação em espessamento endometrial na ultrassonografia, sendo o delta endométrio igual a zero. Isto pode sugerir que tenha ocorrido um espessamento e alteração focal, própria do período pós menopausa, e não necessariamente vinculado ao tratamento instituído.

Devido a dificuldades técnicas, tivemos como limitação deste estudo: a não dosagem do FSH, LH e estradiol; bem como a definição do ponto de corte do valor de espessura endometrial ultrassonográfica normal, já que os cremes locais não são considerados terapia de reposição hormonal; da posologia descrita em bula do estriol ser menor do que a utilizada nesta pesquisa, a qual foi adotada para viabilizar o cegamento. Por outro lado, na própria bula do estriol existe referência que a sobredose não ocasiona nenhum tipo de complicação devido a baixa absorção, e este foi o motivo que autorizou o uso de 1g/dia mantendo o cegamento e ao mesmo tempo a segurança do uso.

Conclui-se, conforme demonstraram os resultados deste estudo, a importância de seguimento endometrial quando do uso de tratamento estrogênico vaginal. Sugere-se, como perspectiva, que seja realizada ultrassonografia de rotina para comparação da medida endometrial após início do tratamento, e se houver aumento da sua espessura, seguir para o anatomopatológico obtido de biópsia histeroscópica ou de curetagem de prova ou ainda através do teste de progesterona.

6 CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

Pode-se concluir que:

1. O promestrieno foi o creme que apresentou o melhor desempenho.
2. O promestrieno, estrogênio conjugado e o hidratante vaginal não hormonal melhoraram queixas urogenitais. O promestrieno, estriol e hidratante vaginal não hormonal melhoraram queixas sistêmicas.
3. O promestrieno e o estriol melhoraram o índice de maturação, enquanto o hidratante vaginal não hormonal e o estrogênio conjugado não mostraram esta ação.
4. O estrogênio conjugado e o estriol espessaram o endométrio e apresentaram anatomopatológicos alterados. O promestrieno e o hidratante vaginal não hormonal não apresentaram efeito endometrial significativo.
5. Apesar de a revisão da North American Menopause Society e da Cochrane terem concluído a dispensa de vigilância endometrial anual em pacientes assintomáticos e da necessidade de oposição com progesterona quando do uso de estrogênio vaginal, neste estudo, tivemos 16 casos (23,2%) nos quais o exame histopatológico do endométrio evidenciou achados sugestivos de influência hormonal no endométrio pós-menopausa durante o período de acompanhamento. Mais estudos devem ser desenvolvidos para mostrar os reais efeitos dos cremes estrogênicos vaginais.

7 REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICAS

ADMINISTRATION, U. S. F.-F. AND D. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance. **Health and quality of life outcomes**, v. 4, p. 79, 11 out. 2006.

AL-BAGHDADI, O.; EWIES, A. A. A. Topical estrogen therapy in the management of postmenopausal vaginal atrophy: an up-to-date overview. **Climacteric: the journal of the International Menopause Society**, v. 12, n. 2, p. 91–105, abr. 2009.

ARCHER, D. F. Efficacy and tolerability of local estrogen therapy for urogenital atrophy. **Menopause (New York, N.Y.)**, v. 17, n. 1, p. 194–203, 2010.

ASHCROFT, G. S.; ASHWORTH, J. J. Potential Role of Estrogens in Wound Healing. **American Journal of Clinical Dermatology**, v. 4, n. 11, p. 737–743, 2003.

BACHMANN, G.; HOPPE, D.; RANGANATH, R. Efficacy and safety of low-dose regimens of conjugated estrogens cream administered vaginally. **Menopause: The Journal of the North American Menopause Society**, v. 16, n. 4, p. 719–727, 2009.

BALGOBIN, S. et al. Estrogen alters remodeling of the vaginal wall after surgical injury in guinea pigs. **Biology of reproduction**, v. 89, n. 6, p. 138, 2013.

BALLAGH, S. A. Vaginal hormone therapy for urogenital and menopausal symptoms. **Seminars in Reproductive Medicine**, v. 23, n. 2, p. 126–140, 2005.

BARLOW, D. H.; SAMSIOE, G.; VAN GEELLEN, J. M. A study of European womens' experience of the problems of urogenital ageing and its management. **Maturitas**, v. 27, n. 3, p. 239–247, 1997.

BIRD, M. D.; KARAVITIS, J.; KOVACS, E. J. Sex differences and estrogen modulation of the cellular immune response after injury. v. 252, p. 57–67, 2008.

BRYŚ, M. et al. Expression of estrogen and progesterone receptor genes in endometrium, myometrium and vagina of postmenopausal women treated with estriol. **São Paulo medical journal = Revista paulista de medicina**, v. 127, n. 3, p. 128–33, 2009.

BYGDEMAN, M.; SWAHN, M. L. Replens versus dienoestrol cream in the symptomatic treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. **Maturitas**, v. 23, n. 3, p. 259–263, 1996.

CARDOZO, L. et al. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. **Obstetrics and gynecology**, v. 92, n. 4 Pt 2, p. 722–7, out. 1998.

COLAGIURI, B. et al. The placebo effect: From concepts to genes. **Neuroscience**, v. 307, p. 171–90, 29 out. 2015.

COOPER, R. L. et al. Modeling the effects of systemic mediators on the inflammatory phase of wound healing. **Journal of Theoretical Biology**, v. 367, p. 86–99, 2015.

CRANDALL, C. Vaginal estrogen preparations: a review of safety and efficacy for vaginal atrophy. **Journal of women's health (2002)**, v. 11, n. 10, p. 857–877, 2002.

CUNHA, V. et al. Endometrial hyperplasia Hiperplasia endometrial. v. 8, n. 1, p. 38–44, 2014.

D, Y. A. M. et al. Effect of bilateral oophorectomy on wound healing of the rabbit vagina. **Fertility and Sterility**, v. 95, n. 4, p. 1467–1470, 2011.

DE LANDSHEERE, L. et al. Histology of the vaginal wall in women with pelvic organ prolapse: a literature review. **International urogynecology journal**, v. 24, n. 12, p. 2011–20, 2013.

DEL PUP, L. et al. Promestriene, a specific topic estrogen. Review of 40 years of vaginal atrophy treatment: is it safe even in cancer patients? **Anti-cancer drugs**, v. 24, n. 10, p. 989–98, 2013.

DENMAN, M. A. et al. Reoperation 10 years after surgically managed pelvic organ prolapse and urinary incontinence. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 198, n. 5, p. 1–5, 2008.

FELDING, C. et al. Preoperative treatment with oestradiol in women scheduled for vaginal operation for genital prolapse. A randomised, double-blind trial. **Maturitas**, v. 15, n. 3, p. 241–249, 1992.

GASS, L.; BACHMAN, G.; GOLDSTEIN, S. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. **Menopause**, v. 20, n. 9, p. 888–902, 2013.

GREENDALE, G. A. et al. Development and validation of a physical examination scale to assess vaginal atrophy and inflammation. **Climacteric : the journal of the International Menopause Society**, v. 2, n. 3, p. 197–204, set. 1999.

HASPELS, A. A.; LUISI, M.; KICOVIC, P. M. Endocrinological and clinical investigations in postmenopausal women following administration of vaginal cream containing oestriol. **Maturitas**, v. 3, n. 3–4, p. 321–327, dez. 1981.

JOHNSTON, S. L.; FARRELL, S. A. The detection and management of vaginal atrophy. **International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics**, v. 88, n. 2, p. 222–8, 2005.

JOKAR, A. et al. Comparison of the Hyaluronic Acid Vaginal Cream and Conjugated Estrogen Used in Treatment of Vaginal Atrophy of Menopause Women: A Randomized Controlled Clinical Trial. **International journal of community based nursing and midwifery**, v. 4, n. 1, p. 69–78, 2016.

KARP, D. R. et al. A randomized clinical trial of the impact of local estrogen on postoperative tissue quality after vaginal reconstructive surgery. **Female pelvic medicine & reconstructive surgery**, v. 18, n. 4, p. 211–5, 2013.

KICOVIC, P. M. et al. The treatment of postmenopausal vaginal atrophy with Ovestin vaginal cream or suppositories: clinical, endocrinological and safety aspects. **Maturitas**, v. 2, n. 4, p. 275–282, dez. 1980.

KRAUSE, M. et al. Systemic Effects of Vaginally Administered Estrogen Therapy. **Female Pelvic Medicine & Reconstructive Surgery**, v. 16, n. 3, p. 188–195, 2010.

LAACK, J. A. W. M. VAN DER et al. Development and Validation of a Computerized Cytomorphometric Method to Assess the Maturation of Vaginal Epithelial Cells. **Cytometry**, v. 202, n. 3, p. 196–202, 1999.

LEONCINI, L. **Citologia Endócrina**. 1ª ed. [s.l.] Médica Pan Americana - Buenos Aires, 1987.

LEONE, F. P. G. et al. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of the endometrium and intrauterine lesions: A consensus opinion from the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) group. **Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, v. 35, n. 1, p. 103–112, 2010.

LUSTOSA, Á. B. et al. Citologia Hormonal do Trato Urinário Baixo e da Vagina de Mulheres na Pós-menopausa, antes e durante Estrogenioterapia Oral e Transdérmica. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 24, n. 9, p. 573–577, 2002.

MAC BRIDE, M. B.; RHODES, D. J.; SHUSTER, L. T. Vulvovaginal Atrophy. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 85, n. 1, p. 87–94, jan. 2010.

MANONAI, J. et al. The effect of estradiol vaginal tablet and conjugated estrogen cream on urogenital symptoms in postmenopausal women: a comparative study. **The journal of obstetrics and gynaecology research**, v. 27, n. 5, p. 255–60, 2001.

MANONAI, J.; CHITTACHAROEN, A.; THEPPISAI, U. Transvaginal color Doppler sonographic assessment of uterus and ovaries in postmenopausal women: The effect of local estrogen treatment. **European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology**, v. 127, n. 2, p. 222–226, 2006.

MATTSSON, L. Å. et al. Vaginal administration of low-dose oestradiol - effects on the endometrium and vaginal cytology. **Maturitas**, v. 11, n. 3, p. 217–222, 1989.

METTLER, L.; OLSEN, P. G. Long-term treatment of atrophic vaginitis with low-dose oestradiol vaginal tablets. **Maturitas**, v. 14, n. 1, p. 23–31, 1991.

MOALLI, P. A. et al. Impact of menopause on collagen subtypes in the arcus tendineus fasciae pelvis. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 190, n. 3, p. 620–627, 2004.

OLSEN, A. L. et al. Epidemiology of surgically managed pelvic organ prolapse and urinary incontinence. **Obstetrics and Gynecology**, v. 89, n. 4, p. 501–506, 1997.

P.A., G. et al. Managing menopausal symptoms in breast cancer survivors: Results of a randomized controlled trial. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 92, n. 13, p. 1054–1064, 2000.

PARISH, S. J. et al. Impact of vulvovaginal health on postmenopausal women: A review of surveys on symptoms of vulvovaginal atrophy. **International Journal of Women's Health**, v. 5, n. 1, p. 437–447, 2013.

RAHN, D. D. et al. Effects of preoperative local estrogen in postmenopausal women with prolapse: A randomized trial. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 99, n. 10, p. 3728–3736, 2014.

RAHN, D. D. et al. Vaginal estrogen use in postmenopausal women with pelvic floor disorders: systematic review and practice guidelines. **International urogynecology journal**, v. 26, n. 1, p. 3–13, 2015.

RAYMUNDO, N. et al. Treatment of atrophic vaginitis with topical conjugated equine estrogens in postmenopausal Asian women. **Climacteric**, v. 7, n. 3, p. 312–318, 2004.

SANTOS, I.; CLISSOLD, S. Urogenital disorders associated with oestrogen deficiency: the role of promestriene as topical oestrogen therapy. **Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology**, v. 26, n. 9, p. 644–651, 2010.

STURDEE, D. W.; PANAY, N. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. **Climacteric : the journal of the International Menopause Society**, v. 13, n. 6, p. 509–522, 2010.

SUCKLING, J.; LETHABY, A.; KENNEDY, R. Local oestrogen for vaginal atrophy in

postmenopausal women. **The Cochrane database of systematic reviews**, n. 4, p. CD001500, 18 out. 2006.

TOURGEMAN, D. E. et al. Serum and tissue hormone levels of vaginally and orally administered estradiol. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 180, n. 6 I, p. 1480–1483, 1999.

ULRICH, L. S. et al. Endometrial safety of ultra-low-dose Vagifem 10 microg in postmenopausal women with vaginal atrophy. **Climacteric**, v. 13, n. 3, p. 228–237, 2010.

UTIAN, W. H.; SCHIFF, I. NAMS-Gallup Survey on Womens Knowledge, Information Sources, and Attitudes to Menopause and Hormone Replacement Therapy. **Menopause**, v. 1, n. 1, p. 39–48, 1994.

UYGUR, M.; ERENUS, M.; EREN, F. THE ROLE OF VAGINAL MATURATION VALUE ASSESSMENT IN PREDICTION OF MATURASYON İNDEKSİ NİN DEĞERİ. v. 19, n. 2, p. 52–57, 2006.

VACCARO, C. M. et al. Histologic and cytologic effects of vaginal estrogen in women with pelvic organ prolapse: a randomized controlled trial. **Female Pelvic Med Reconstr Surg**, v. 19, n. 1, p. 34–39, 2013.

VAN DER LAAK, J. A. W. M. et al. **The effect of Replens on vaginal cytology in the treatment of postmenopausal atrophy: cytomorphology versus computerised cytometry.** *Journal of clinical pathology*. [s.l.: s.n.].

VAN HAAFTEN, M. et al. Biochemical and histological effects of vaginal estriol and estradiol applications on the endometrium, myometrium and vagina of postmenopausal women. **Gynecological Endocrinology: The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology**, v. 11, n. 3, p. 175–185, 1997.

VIANA, L. M. **Terapêutica de Reposição Hormonal**. [s.l.] Editora Médica e Científica, 2000.

WEBER, M. A.; LIMPENS, J.; ROOVERS, J. P. W. R. Assessment of vaginal atrophy: a review. **International Urogynecology Journal**, v. 26, n. 1, p. 15–28, 22 jan. 2015.

APÊNDICE 1

APÊNDICE 1 - PROTOCOLO DE REGISTRO DE DADOS CLÍNICOS

Nome: _____ Reg. HC: _____

Idade: _____ Paridade: _____ Menopausa: _____ IMC: _____

Reposição hormonal nos últimos 12 meses: SIM/NÃO

Sangramento pós-menopausa: SIM/NÃO

Resultado da MMG: _____

Distopia genital:

Prolapso Uterino G1 G2 G3

Cistocele G1 G2 G3

Retocele G1 G2 G3

Sintomas climatéricos sistêmicos (graduar de 0 a 10):		Sintomas urogenitais locais (graduar de 0 a 10):	
T1	T2	T1	T2
Irritabilidade		Ardência urinária	
Insônia		Incontinência	
Sudorese		Polaciúria	
Fogachos diurnos		Nictúria	
Fogachos noturnos		Dispareunia	
		Prurido vaginal	
		Ressecamento Vaginal	
		Leucorréia	
SOMATÓRIO			

	T1 seleção	T2 (3 a 5 semanas após) ato cirúrgico	T3 (8 a 12 semanas) AP
EXAME ESPECULAR <ul style="list-style-type: none"> • Palidez • Petéquias • Friabilidade • Ressecamento • Carúncula uretral 			
CITOLOGIA HORMONAL <ul style="list-style-type: none"> • Índice de maturação • Índice de cariopcnose • Índice de eosinofilia 			
CITOLOGIA ONCOLÓGICA			
PESAGEM			
ORIENTAÇÃO DO USO DO CREME			

APÊNDICE 2

APÊNDICE 2 - PROTOCOLO DE REGISTRO DE DADOS ANATOMOPATOLÓGICOS

Número de células avaliadas: _____

Células Profundas: ____%

Células Intermediárias: ____%

Células Superficiais Basófilas: ____ %

Células Superficiais Acidófilas: ____ %

Índice de Maturação Celular: P:I:S: __/__/__

Índice de Meisels= $(P \times 0) + (I \times 0,5) + (S \times 1) = \underline{\hspace{2cm}}$

(Referência: de 0-49 = baixa, de 50-64 = moderada, de 65-100 = alta)

Índice de Cariopícnose:

Índice Eosinofilia:

Leucócitos: ____/++++

Disposição Celular predominantemente: ____

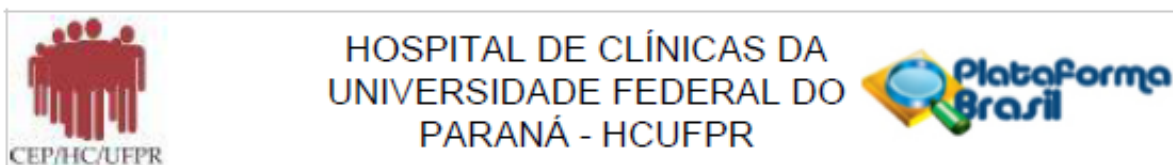
Peça cirúrgica:

Espessura endometrial: ____mm

Característica do endométrio:

Alterações miométriais:

ANEXO 1

ANEXO 1 - PARECER CONSUBSTANCIADO CEP**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Estrogenioterapia tópica no pré-operatório: qual a melhor opção

Pesquisador: Elisa Chicareli Pinhat

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 23286013.7.0000.0096

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Patrocinador Principal: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 475.622

Data da Relatoria: 26/11/2013

Apresentação do Projeto:

O uso de estrogênio vaginal tópico no pré-operatório das pacientes menopausadas com plano de cirurgia vaginal por prolapso genital, muda significativamente as características da mucosa vaginal, facilitando o ato cirúrgico e melhorando os resultados intra e pós-operatórios.

Objetivo da Pesquisa:

1. Definir qual creme vaginal é o melhor para preparação da mucosa vaginal no pré operatório de cirurgias de prolapso genital.
2. Medir as diferenças do ambiente vaginal antes e após o uso dos cremes vaginais. Avaliar a melhora dos sintomas climatéricos sistêmicos e urogenitais quando do uso de cremes tópicos. Definir qual estrogênio é mais efetivo nesta melhora. Validar a segurança endometrial do uso de estrogênio vaginal.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Devidamente descritos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa metodologicamente adequada.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Devidamente apresentados.

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

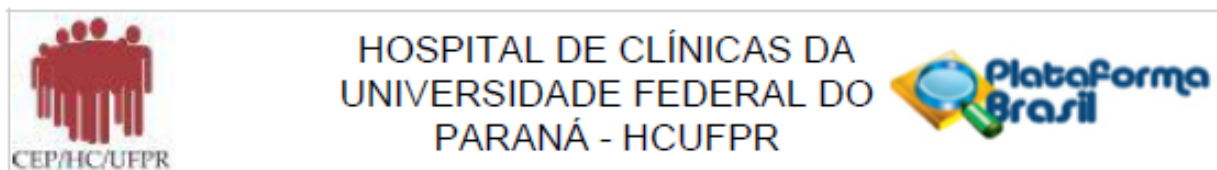
UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 475.622

Recomendações:

É obrigatório trazer ao CEP/HC uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que foi aprovado, para assinatura e rubrica. Após, xerocar este TCLE em duas vias, uma ficará com o pesquisador e uma para o participante da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto e documentações apresentados de forma adequada.

Projeto aprovado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012, manifesta-se pela aprovação do projeto conforme proposto para início da Pesquisa. Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Manter os documentos da pesquisa arquivado.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

CURITIBA, 02 de Dezembro de 2013

Assinador por:
Renato Tambara Filho
(Coordenador)

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181	
Bairro: Alto da Glória	CEP: 80.060-900
UF: PR	Município: CURITIBA
Telefone: (41)3360-1041	Fax: (41)3360-1041 E-mail: cep@hc.ufpr.br

ANEXO 2

ANEXO 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nós, Elisa C. Pinhat, Bruna Balestrin, Gabrielle Navarro, Daniel Kato e Newton S. de Carvalho, pesquisadores da Universidade Federal do Paraná, estamos convidando a senhora, na menopausa, com necessidade de cirurgia para correção da queda dos órgãos genitais femininos, a participar de um estudo intitulado “Estrogenioterapia tópica no pré-operatório: qual a melhor opção”. Trata-se do uso de diferentes cremes vaginais contendo hormônio (estrogênio) ou não, que servem de preparo para a cirurgia. Esta já é uma conduta usada neste hospital, pois serve para mudar as condições da mucosa vaginal da menopausa, a fim de se obter menos complicações e melhores resultados pós-operatórios.

O objetivo desta pesquisa é descobrir qual o melhor tipo de creme no alívio dos sintomas locais da menopausa e também qual deles é o melhor preparatório da mucosa vaginal para cirurgia.

Caso a senhora participe da pesquisa, será necessário que:

- 1) Compareça ao Hospital para três consultas médicas (quando serão realizados questionários, exames ginecológicos e coletas de material vaginal);
- 2) Realize duas ecografias transvaginais (antes e após o uso do creme)
- 3) Realize uma mamografia (exceto se a senhora já tiver realizado no último ano);
- 4) Compareça para a realização da cirurgia proposta, quando será avaliado o sucesso do tratamento com os cremes.
- 5) Compareça para pegar o resultado da biópsia, se for o caso.

Este número de consultas e exames já fazem parte do seu acompanhamento pré e pós-operatório, não aumentando o número de vezes que a senhora terá de vir ao hospital.

Alguns riscos podem estar relacionados ao estudo, como o crescimento da camada interna do útero (proliferação endometrial) após o uso do creme contendo hormônio, porém caso isto ocorra, o uso da medicação será suspenso e o tratamento específico proposto, neste mesmo hospital e pela mesma equipe, sem qualquer custo para a senhora.

Os benefícios esperados com essa pesquisa são: a comprovação de que o uso de cremes vaginais no pré-operatório traz benefícios nos sintomas locais da pós menopausa; descobrir qual tipo de creme é mais efetivo no preparo para a cirurgia; garantir a segurança do endométrio durante o uso do creme.

Os pesquisadores Elisa C. Pinhat (pesquisadora principal), Newton S. de Carvalho (orientador) e Gabrielle Navarro, Daniel Kato e Bruna Balestrin (colaboradores), todos médicos responsáveis por este estudo poderão ser contatados no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná – Rua General Carneiro, 181, Alto da Glória, Curitiba, Paraná, de segunda a sexta das 08:00 as 18:00, ou através dos telefones 9906-1442, 9973-3186, ou ainda através do e-mail elisacp7@hotmail.com para esclarecer eventuais dúvidas que a senhora possa ter e fornecer-lhe as informações que queira, antes, durante ou depois de encerrado o estudo.

Se a senhora tiver dúvidas sobre seus direitos como um paciente de pesquisa, poderá contatar o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos – CEP através do número 3360-1041. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

Sujeito da Pesquisa e /ou responsável legal _____

A sua participação neste estudo é voluntária e se a senhora não quiser mais fazer parte da pesquisa poderá desistir a qualquer momento e solicitar que lhe devolvam o termo de consentimento livre e esclarecido assinado. A sua recusa não implicará na interrupção de seu atendimento e/ou tratamento, que está assegurado.

As informações relacionadas ao estudo poderão ser conhecidas por pessoas autorizadas (pesquisadores e colaboradores citados anteriormente). No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma de códigos, para que a sua identidade seja preservada e seja mantida a confidencialidade. Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

As despesas necessárias para a realização da pesquisa (exames, medicamentos etc.) não são de sua responsabilidade e pela sua participação no estudo você não receberá qualquer valor em dinheiro.

Eu, _____ li esse termo de consentimento e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual concordei em participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios do tratamento proposto. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento. Eu fui informado que serei atendido sem custos para mim se eu apresentar algum problema relacionado nos itens acima. Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

(Nome e Assinatura do participante da pesquisa ou responsável legal)

Curitiba, ____/____/____

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste participante ou representante legal para a participação neste estudo.

(Nome e Assinatura do Pesquisador ou quem aplicou o TCLE)

Curitiba, ____/____/____